

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Chemie

Studijní obor: NORGD



**Bc. Václav Zima**

Příprava mono-aryl-per-6-(methylsulfanyl) derivátů  $\beta$ -cyklodextrinu použitelných jako  
selektory pro detekci uhlovodíků

Preparation of mono-aryl-per-6-(methylsulfanyl) derivatives of  $\beta$ -cyclodextrin usable as  
selectors for detection of hydrocarbons

Diplomová práce

Školitel

Doc. RNDr. Jindřich Jindřich, CSc.

Praha, 2015

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 26. 8. 2015

Podpis

# Obsah

Abstrakt .....	4
Abstract .....	4
1 Seznam použitých zkratk .....	5
2 Úvod .....	6
3 Cíle práce.....	7
4 Přehled problematiky .....	8
4.1 Cyklodextriny <sup>1</sup> .....	8
Vlastnosti a struktura <sup>2</sup> .....	8
Komplexy CD.....	10
Deriváty CD .....	12
4.2 Click chemie.....	14
CuAAC .....	17
4.3 Křemenné mikrováhy .....	22
QCM modifikace .....	23
Cyklodextriny a QCM.....	23
5 Výsledky a diskuze.....	25
5.1 Strategie přípravy derivátů CD .....	25
5.2 Syntéza azidů.....	25
5.3 Permethylsulfanylace .....	26
5.4 Propargylace.....	26
5.5 CuAAC.....	27
5.6 Příprava azidů .....	29
Ullmannův kapling.....	30
Vilsmeier-Haackova formylace.....	30
Redukce .....	30
5.7 Sledování samoskladby CD na povrchu QCM.....	31
6 Experimentální část .....	32
6.1 Obecné postupy a chemikálie .....	32
6.2 Pracovní postupy .....	34
7 Závěr.....	42
8 Poděkování .....	43
9 Literatura .....	44

## Abstrakt

Tato práce se zabývá přípravou derivátů  $\beta$ -cyklodextrinu schopných tvořit samoskladné supramolekulární struktury na povrchu zlata. Konkrétně se jedná o přípravu a charakterizaci série derivátů - mono-aryl-per-6-(methylsulfanyl)- $\beta$ -cyklodextrinů – připravených z odpovídajícího monopropargylového derivátu pomocí click reakce: CuAAC.

Práce se také zabývá vázáním per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -cyklodextrinu na povrchu zlaté elektrody křemenných mikrovah.

## Abstract

This master thesis deals with the preparation of  $\beta$ -cyclodextrin derivatives which can be attached on gold surface via methylsulfanyl groups. The thesis particularly deals with the preparation and characterization of mono-aryl-per-6-(methylsulfanyl) derivatives of  $\beta$ -cyclodextrin prepared from corresponding monopropargyl derivative.

This work also deals with the attachment of per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -cyclodextrin to gold surface of quartz crystal microbalances.

**Klíčová slova:**  $\beta$ -cyklodextrin, methylsulfanylové deriváty, propargylové deriváty, cyklodextrinové deriváty, click reakce

**Keywords:**  $\beta$ -cyclodextrin, methylsulfanyl derivatives, propargyl derivatives, cyclodextrin derivatization, click reaction

## 1 Seznam použitých zkratk

AIBN – azobisisobutyronitril

APCI – chemická ionizace za atmosférického tlaku (atmospheric pressure chemical ionization)

CD – cyklodextrin

$\beta$ -CD –  $\beta$ -cyklodextrin

COSY – korelační spektroskopie (correlation spectroscopy)

CuAAC – mědí katalyzovaná cykloadice mezi azidem a alkinem (copper catalyzed azide alkyne cycloaddition)

DEPT – nezdeformované zlepšení polarizačním transferem (distortionless enhancement by polarization transfer)

DMF – *N,N*-dimethylformamid

DMSO-*d*<sub>6</sub> – dimethylsulfoxid deuterovaný

DRIFTS – difuzně-reflexní infračervená spektroskopie (diffused reflection infrared Fourier transform spectroscopy)

ESI – ionizace elektrosprejem (electrospray ionization)

HMBC – heteronukleární korelační spektroskopie přes více vazeb (heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy)

HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie (high performance liquid chromatography)

HSQC – heteronukleární korelační spektroskopie přes jednu vazbu (heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy)

IČ – infračervená spektroskopie

MS – hmotnostní spektrometrie (mass spectrometry)

NMP – *N*-methyl-2-pyrrolidon

QCM – křemenné krystalové mikrováhy (quartz crystal microbalances)

SPAAC – pnutím vyvolaná cykloadice mezi azidem a alkinem (strain promoted azide alkyne cycloaddition)

THF – tetrahydrofuran

TLC – tenkovrstvá chromatografie (thin-layer chromatography)

## 2 Úvod

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy složené z glukopyranosových jednotek spojených  $\alpha(1\rightarrow4)$  glykosidickými vazbami. Vznikají enzymatickou degradací škrobu, jsou krystalické a nejčastěji používané jsou  $\alpha$ -,  $\beta$ - a  $\gamma$ -CD složené z 6, 7 a 8 glukopyranosových jednotek.

Cyklodextriny mají tvar komolého kužele. Na užším okraji jsou primární hydroxylové skupiny v poloze 6 a na širším okraji jsou sekundární hydroxylové skupiny v polohách 2 a 3 glukosových jednotek. Cyklodextrinová kavita je díky přítomnosti vazeb C-H a glykosidických vazeb lipofilní a okraje s hydroxylovými skupinami jsou hydrofilní. Cyklodextriny jsou rozpustné ve vodě a mohou tvořit supramolekulární komplexy s jinými hydrofobními látkami přítomnými ve vodě.

Křemenné krystalové mikrováhy (QCM) jsou analytický senzor, fungující na principu recipročního piezoelektrického jevu. Mikrováhy slouží ke studiu interakcí na povrchu zlaté elektrody a jako analytický senzor mají vysokou citlivost vůči řadě analytů. Ke stanovení analytů se využívá derivatizace povrchu zlatých mikrovah, což vede ke zvýšení selektivity stanovení těchto analytů.

Celá řada modifikací již byla provedena. Řada modifikací byla provedena díky schopnosti síry vázat se na povrch zlaté elektrody QCM. Cyklodextriny vybavené sulfanylovými skupinami vytvářejí prostor pro modifikace zlatého povrchu, a to zejména díky své lipofilní kavitě.

### 3 Cíle práce

1. Příprava aromatických derivátů per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -CD pomocí click reakce CuAAC.
2. Sledování samoskladby per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -CD na povrchu křemenných mikrovah.

## 4 Přehled problematiky

### 4.1 Cyklodextriny<sup>1</sup>

Cyklodextriny vznikají enzymatickou degradací škrobu. Byly poprvé objeveny Antoinem Villiersem v roce 1891. Působením *Bacillus amylobacter* na bramborový škrob při 40 °C po dobu několika dní vznikaly dextriny. Pojem dextriny se tehdy používal pro rozkladné produkty škrobu. Při dalším studiu fyzikálních a chemických vlastností Villiers zjistil, že velká část dextrinu již nemůže být dále zpracována pomocí *Bacillus amylobacter* a že krystaly jsou inertní vůči působení vody a kyseliny. Zjistil, že po rozdělení směsi frakční precipitací mají frakce různé optické rotace a těžce se hydrolyzovaly. Z 1000 g škrobu získal Villiers 3 g látky, kterou nazval cellulosin, kvůli jeho podobnosti s celulosou. Dnes je známo, že Villiers použil *Bacillus amylobacterium* znečištěné s *Bacillus maceranium*.

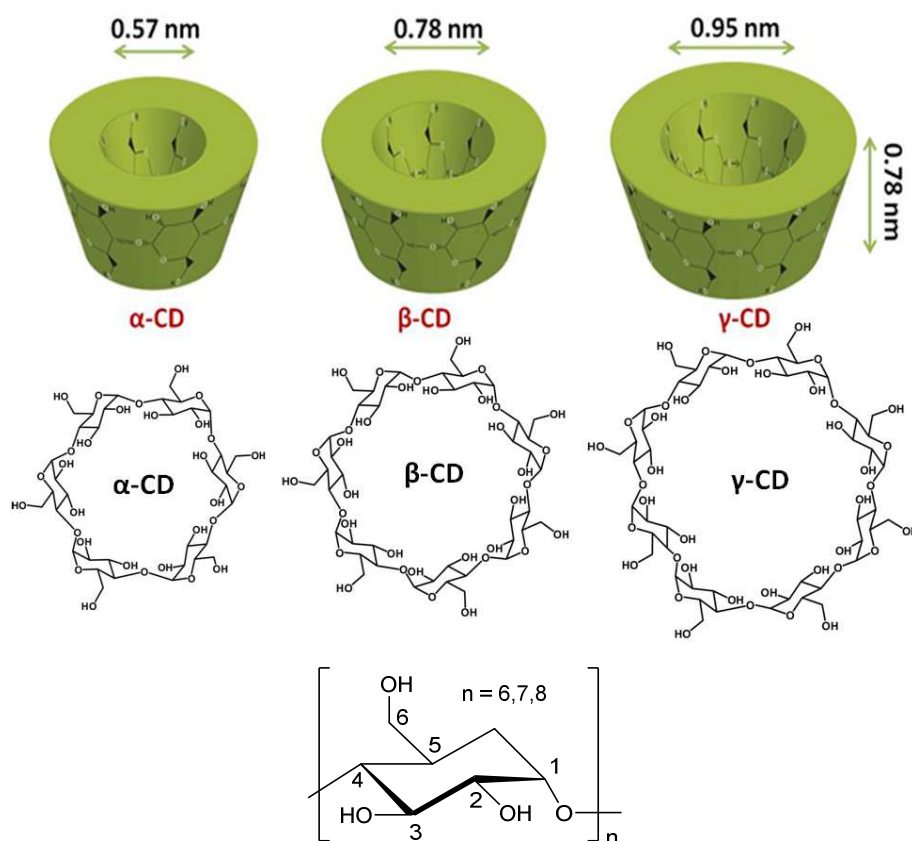
Prvenství patří Villiersovi, avšak Schardinger jako první navrhl, že CD mají schopnost tvořit komplexy. Schardinger také jako první navrhl hypotézu, že CD jsou cyklické polysacharidy. Schardinger také jako první izoloval bakteriální kmen *Bacillus macerans*, který je zodpovědný za vznik CD. Popsal také, že CD mohou vznikat z různých zdrojů škrobu (rýže, brambory, pšenice) a působením různých bakterií, a na základě těchto parametrů je možné přeměnit škrob z 25-30 % na krystalický dextrin.

Dextriny byly od té doby studovány mnoha výzkumnými skupinami, ale až v průběhu 20. století se přišlo na jejich strukturu, reaktivitu a schopnost tvořit supramolekulární komplexy.

#### Vlastnosti a struktura<sup>2</sup>

Cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy složené z glukopyranosových jednotek spojených  $\alpha(1\rightarrow4)$  glykosidickými vazbami. Jsou homogenní, krystalické a díky svým vlastnostem a ceně jsou nejčastěji používané  $\alpha$ -,  $\beta$ - a  $\gamma$ -CD složené z 6, 7 a 8 glukopyranosových jednotek.





Obrázek 1. Číslování glukosového cyklu v cyklodextrinech a struktura CD<sup>3</sup>

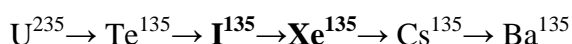
Cyklodextriny mají tvar dutého komolého kužele (obr. 1), který má hydrofobní kavitu a dva hydrofilní okraje s hydroxyskupinami. Primární strana obsahuje primární hydroxylové skupiny č. 6 a sekundární okraj s hydroxylovými skupinami č. 2 a 3. Hydroxylové skupiny v polohách 2 a 3 mezi sebou vytvářejí vodíkové vazby na celém sekundárním okraji a díky tomu je  $\beta$ -CD relativně rigidní a má nejnižší rozpustnost ve vodě. Naproti tomu je u  $\alpha$ -CD pás vodíkových vazeb přerušen kvůli jedné zkroucené glukopyranosové jednotce a místo šesti vodíkových vazeb se tvoří pouze čtyři. Díky tomu je  $\alpha$ -CD lépe rozpustný ve vodě. U  $\gamma$ -CD neleží všechny glukopyranosové jednotky nezbytně v jedné rovině a tudíž tento CD není stabilizován vodíkovými vazbami, není rigidní a má nejvyšší rozpustnost ve vodě. Cyklodextriny s vyšším počtem glukózových jednotek než osm jsou známy, avšak s rostoucím počtem glukopyranosových jednotek se deformuje kónický charakter a celý CD se tak začíná deformovat. Díky tomu je například kavita  $\delta$ -CD ve skutečnosti menší než u  $\gamma$ -CD. Stabilita CD při hydrolyze klesá v pořadí  $\alpha$ -CD >  $\beta$ -CD >  $\gamma$ -CD >  $\delta$ -CD. Z toho vyplývá, že stabilita je nejmenší pro největší cyklodextrin. Jejich nejdůležitější vlastnosti jsou shrnuty v tabulce 1.

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
<b>Počet glukosových jednotek</b>	6	7	8
<b>Molární hmotnost [g/mol]</b>	972	1135	1397
<b>Rozpustnost ve vodě [g/100 ml]</b>	14,5	1,85	23,2
<b>Průměr kavity [Å]</b>	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3

**Tabulka 1. Charakteristiky  $\alpha$ -,  $\beta$ - a  $\gamma$ -cyklodextrinů**

Od první písemné zmínky o látce, ze které se později vyklubal CD (Villiers<sup>2</sup>, 1891), do dneška našly CD řadu uplatnění v mnoha odvětvích lidských činností, například v potravinářském<sup>4</sup>, textilním<sup>5</sup>, farmaceutickém<sup>6</sup> a kosmetickém<sup>7</sup> průmyslu.

Dobrým příkladem potenciálu CD je výzkum jeho schopnosti vázat jód<sup>8</sup>. Radioaktivní jód vzniká v jaderných elektrárnách při drobných i velkých haváriích a jeho úniku se snaží provozce elektrárny zabránit mnoha filtry. Dva prvky rozpadové řady  $U^{235}$  jsou plynné a mají krátký poločas rozpadu. Jejich včasný záchyt tak může značně snížit únik radiace<sup>9</sup>.

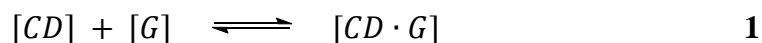


Nejdůležitější vlastností cyklodextrinu je jeho schopnost tvořit supramolekulární komplexy.

## Komplexy CD

Ve vodném prostředí je hydrofobní kavita CD obsazena molekulami vody. Toto uspořádání je kvůli polárním-apolárním interakcím energeticky nevýhodné. Molekuly vody mohou být vytlačeny méně polární molekulou za vzniku supramolekulárního komplexu. Většinou vznikají komplexy v poměru 1:1, ale jsou známy komplexy i různých jiných poměrů jako 2:1, 2:2, 1:2 atd.

Některé komplexy mohou být izolovány v krystalické formě a znovu rozpuštěny. Sledováním zastoupení komplexu vůči volným formám CD a molekule hosta se dá vypočítat konstanta stability komplexu  $K_{1:1}$  (rovnice 1,2 ).



$$K_{1:1} = \frac{[CD \cdot G]}{[CD] \cdot [G]} \quad 2$$

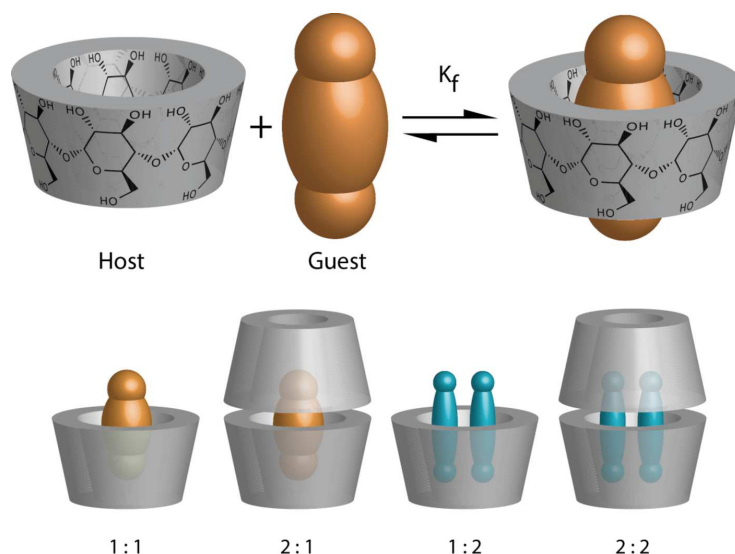
Host	Konstanta stability M <sup>-1</sup>			
	α-CD	β-CD	γ-CD	δ-CD
<b>benzoová kyselina</b>	16	23	3	3
<b>3-methylbenzoová kyselina</b>	26	40	6	3
<b>2,4-dimethylbenzoová kyselina</b>	45	42	8	3
<b>3,5-dimethylbenzoová kyselina</b>	47	63	10	8
<b>salicylová kyselina</b>	11	65	13	9
<b>ibuprofen</b>	55	2600	59	1013
<b>1-adamantankarboxylová k.</b>	114	501	42	8

Tabulka 2. Konstanty stability cyklodextrinů s vybranými analyty

Při vzniku supramolekulárního komplexu se změni vlastnosti cyklodextrinu i inkudované molekuly. Vodíkové signály v NMR spektroskopii jsou posunuty a dá se vypočítat komplexační konstanta komplexu<sup>10</sup>. Při vstupu achirální molekuly do cyklodextrinové kavity se stává komplex chirální a vykazuje při cirkulárním dichroismu silný Cottonův efekt. Při měření v UV oblasti záření dochází k posunutí absorpčního maxima i o několik nm a rovněž dochází buď k útlumu či navýšení fluorescence.

Reaktivita inkudované molekuly je také změněna. Většinou dochází ke stabilizaci inkudované molekuly, avšak CD mohou být použité i jako katalyzátory. Inkluze do kavity (obr. 2) může měnit dostupnost reakčních míst inkudované molekuly a existují studie, kdy se CD vybavuje funkčními skupinami a vstupuje do katalytického cyklu jako aktivovaný komplex. Cyklodextrinová kavita dokáže rozpoznat enantiomery a CD jako katalyzátor může ovlivnit enantioselektivitu reakce i její rychlostní konstantu například při hydrolýze esterů<sup>11</sup>. Breslow a kol. připravili β-CD s kovalentně navázaným pyridoxaminem. Tento katalyzátor byl použit při přípravě fenylalaninu z fenylpyruvátu a vznikl přednostně L enantiomer v poměru 3:1<sup>12</sup>.

V případě nízkovroucích molekul se jejich volatilita po inkluzi silně sníží. Inkluzní vlastnosti CD jsou známy a jejich využití je široké. Různá reaktivita tří typů hydroxylových skupin otevírá možnosti derivatizace cyklodextrinů pro ještě lepší vlastnosti.



**Obrázek 2. Schéma inkluze analytu do kavity cyklodextrinu<sup>1</sup>**

## Deriváty CD

Řadu vlastností CD, jako je rozpustnost ve vodě, schopnost inkludovat vhodné lipofilní molekuly v polárních rozpouštědlech atd., lze ovlivnit vhodnou substitucí. Substitucí se dá docílit zlepšení sledovaných vlastností, či přidat nové. Díky různé reaktivitě hydroxylových skupin se dají za použití vhodných reagentů přednostně získat některé izomery, avšak sloupcová chromatografie či krystalizace je takřka vždy nutná.

### 4.1.1.1 Monosubstituce v poloze 6

Regioselektivně monosubstituované cyklodextriny se nepřipravují snadno a výtěžky reakcí jsou obvykle nízké.

Pro tvorbu CD derivátů monosubstituovaných v poloze 6, což jsou nejčastější CD deriváty, se obvykle vychází z 6<sup>I</sup>-*O*-toluensulfonyl-CD derivátů. Tosylační reakce probíhají v DMF v přítomnosti báze či v pyridinu. Nevýhoda práce s pyridinem je vyvážena skutečností, že pyridin řídí reakci do polohy 6-*O*. Tosylace β-CD se může provést s hydroxidem sodným ve vodném prostředí. Tvorba intramolekulárního komplexu řídí reakci do polohy 6-*O*.

Reakcí 6<sup>I</sup>-*O*-toluensulfonyl-CD s aminy<sup>13</sup>, thiolů<sup>14</sup> či s azidy, chloridy a bromidy<sup>15</sup> se získají další deriváty. 6<sup>I</sup>-*O*-Alkyl deriváty se touto cestou připravit nedají, kvůli vzniku

mono-3,6-anhydro-CD derivátu. Jinou cestou je alkylace ve vodném prostředí s mnohonásobným nadbytkem<sup>16</sup>.

#### 4.1.1.2 Monosubstituce v poloze 2-*O*, 3-*O*

Monosubstituce v poloze 2-*O* je možná díky nejvyšší kyselosti hydroxylové skupiny v poloze 2. Při použití silné báze jako NaH se přednostně deprotonizuje pozice 2 a přednostně vznikají 2<sup>1</sup>-*O* deriváty. Kolonová chromatografie na silikagelu nebo peracetylaci a následné chromatografie je takřka vždy nutná pro rozdělení regioizomerů 2<sup>1</sup>-*O*, 3<sup>1</sup>-*O*.

Monosubstituce v poloze 3-*O* je díky nízké reaktivitě a sterické nedostupnosti hydroxylové skupiny nejobtížnější. V případě reagentů 3-nitrobenzensulfonylchloridu v přítomnosti 2,6-lutidinu<sup>17</sup>, 2-naftalensulfonylchloridu<sup>18</sup> a cinnamylbromidu<sup>19</sup> se však podařilo dosáhnout přednostně substituce v poloze 3-*O* v přibližně 30% výtěžku. V případě cinnamylbromidu se dá po peracetylaci CD dosáhnout derivatizace na karboxymethylovou či formylmethylovou skupinu<sup>16</sup>.

#### 4.1.1.3 Persubstituce v poloze 6

Ať už se jedná o per-6-*O* deriváty či per-6-deoxy-CD, tak obecně mají tyto reakce vysoké výtěžky. Ke snížení výtěžků mohou přispět sterické zábrany nebo nežádoucí interakce s kavitou CD.

Díky jejich reaktivitě je možné selektivně převést primární hydroxylové skupiny na per-6-jod, per-6-brom, či per-6-chlor deriváty CD<sup>20</sup>. Tyto látky nejsou rozpustné v klasických organických rozpouštědlech, ale jsou rozpustné v DMF a DMSO. Tyto prekurzory připravily prostor pro celou řadu per-6-deoxy derivátů. Jednoduchými reakcemi s aminy, azidy sulfanyláty či jinými nukleofily lze dosáhnout úplné substituce. Jsou známy per-6-sulfanyl-CD, které slouží k derivatizaci zlatých povrchů, či chirálnímu rozpoznávání<sup>21</sup>. Per-6-methylsulfanyl-CD, kde jsou methylsulfanylové skupiny jako lipofilní substituenty, mohou tyto podpořit inkorporaci CD do buněčných membrán a pomáhat s distribucí různých farmak<sup>22</sup>, per-6-azido-CD<sup>23</sup>, které mohou podstoupit CuAAC reakci. Také byl popsán negativně nabitý per-6-deoxy-per-6-sulfo-β-CD, který byl použit jako chirální selektor

v kapilární elektroforéze pro látky s různými funkčními skupinami, jako pro fenylalanin, 1-fenylethanol, chlorfeniramin a promethazin<sup>24</sup>.

Jsou známy i per-6-*O* deriváty. Například při perbenzylaci  $\alpha$ -CD či  $\beta$ -CD a následné reakci s akrylanhydridem v přítomnosti katalyzátoru  $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{O}$  dochází při laboratorní teplotě k regioselektivní reakci a vzniku per-6-*O*-akryl-CD. Při pokojové teplotě nedochází k reakci na sekundárním okraji CD. Akrylová skupina se poté může zúčastnit thiol-ene click reakce. Tento postup může sloužit k přípravě biologicky rozpoznatelných cyklodextrinových derivátů<sup>25</sup>.

#### 4.1.1.4 Substituční reakce na per-6-deoxy-per-6-substituovaných CD

I přesto že je několik známých per-6-deoxy-per-6-substituovaných-CD derivátů, tak se zřídka provádí další substituce na sekundárním okraji. Řada derivátů<sup>23</sup> byla připravena od per-6-azido-per-6-deoxy- $\beta$ -CD. Po per-acetylaci pro oddělení polohových izomerů 2<sup>I</sup>-*O* a 3<sup>I</sup>-*O* byla připravena řada formylmethylových, karboxymethylových, cinnamylových a propargylových monoderivátů<sup>23</sup>.

Dalším příkladem z literatury je derivatizace per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\alpha, \beta, \gamma$ -CD. Methylsulfanylová skupina je lipofilní a může zvýšit komplexační konstanty CD pro různé látky, avšak takto persubstituovaný cyklodextrin je takřka nerozpustný ve vodě. Autoři přistoupili k substituci všech 2-*O* hydroxylů pomocí jodtriethylenglykolmonomethyletheru. Alkylace běžela selektivně pouze do polohy 2-*O*. Vzniklé CD byly rozpustné ve vodě<sup>22</sup>.

## 4.2 Click chemie

Click chemie je pojem zahrnující spolehlivé a jednoduché organické reakce<sup>26</sup>. Jedná se o spojení dvou dobře dostupných reagentů za vzniku jednoho produktu v dobrém výtěžku. Reakce běží za mírných podmínek a mají vysokou toleranci vůči ostatním funkčním skupinám. Sharpless a kol. uvádějí, že pro click reakci je důležitá hnací síla vyšší než 20 kcal · mol<sup>-1</sup>. Click reakce se dají rozdělit do 5 kategorií:

## 1. Cykloadiční reakce

### A) CuAAC

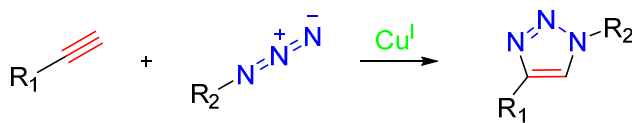


Schéma 1. 1,3-dipolární cykloadice katalyzová mědí

Tento typ click reakce bude mít vlastní kapitolu.

### B) Diels-Alderova reakce<sup>27</sup>

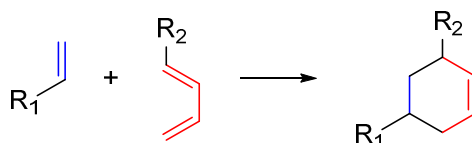


Schéma 2. Diels-Alderova reakce

Jedná se o reakci mezi elektronově chudým dienofilem a elektronově bohatým dienem a její verze jako retro-Diels-Alderova, hetero-Diels-Alderova a Diels-Alderova reakce s inverzními elektronovými požadavky. Tyto reakce mají vysoké výtěžky a jako click reakce byly využity v mnoha odvětvích od klasické organické chemie<sup>28</sup>, makromolekulární chemie<sup>29</sup> až po chemii materiálů<sup>30</sup>.

Diels-Alderova click reakce byla použita například při tvorbě provázaných kopolymerů, které měly díky Diels-Alderově a retro-Diels-Alderově reakci schopnost se po mechanickém poškození „samohojit“ při vyšších teplotách<sup>31</sup>.

## 2. Nukleofilní substituční reakce.

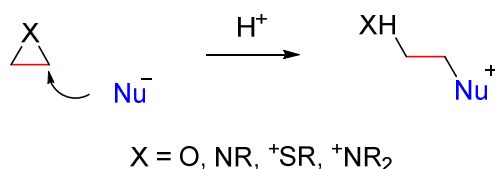


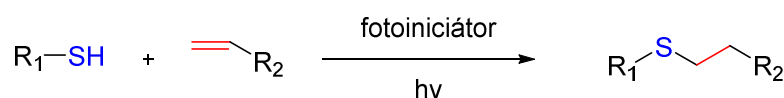
Schéma 3. Nukleofilní otevírání kruhu

Patří sem otevírání epoxidů, aziridinů, aziridiniových iontů a episulfoniových iontů. Click reakce otevírání kruhů je pravidelně využívána při derivatizaci povrchů. Povrch je vybaven epoxidovou skupinou, která je následně otevřena nukleofilem. Tento postup byl použit při derivatizaci hydrogelu pro tvorbu čoček. Hydrogel byl

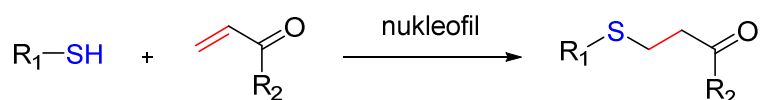
vybaven epoxidovou skupinou, která byla následně otevřena aminokyselinou. Vznikl takto zwitteriontový hydrogel, který byl hydrofilní a neměl schopnost vázat proteiny. Vázání proteinů je nežádoucí interakce hydrogelů<sup>32</sup>

Otevírání epoxidových kruhů pomocí derivatizovaných CD jako mono[6-deoxy-6-*N*-(ethylendiamin)]-CD se používá při přípravě kopolymerů obsahujících CD. Takové kopolymery se mohou použít například jako stacionární fáze při HPLC. Stacionární fáze obsahující CD má schopnost rozlišovat jednotlivé enantiomery<sup>33</sup>.

### 3. Thiol-enová reakce



**Schéma 4. Thiol-enová reakce**

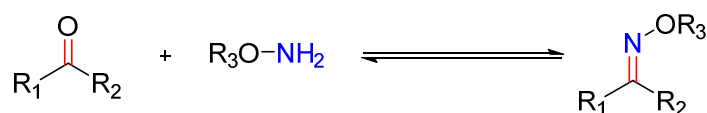


**Schéma 5. Michaelova thiol-enová reakce**

Jedná se o konjugovanou adici mezi nukleofilem (–SH) a β-uhlíkem v α,β-nenasyceném karbonylu, většinou v přítomnosti báze. Jako termodynamicky výhodný proces splňuje tato reakce kritéria click reakce a byla použita v mnoha odvětvích, například v materiálové chemii<sup>34</sup>.

### 4. Reakce karbonylových sloučenin krom aldolových reakcí

#### A) Tvorba oximu



**Schéma 6 Vznik oximu z karbonylové sloučeniny (ketonu)**

Tvorba oximu je reakce mezi aldehydem nebo ketonem a hydroxylaminem. Vzniklý aldo/ketoxim je odolnější vůči hydrolýze než analogický imin a je stabilní díky existenci mesomerní struktury. Reakce může být provedena ve vodě za mírně kyselých podmínek, bez



použití kovových katalyzátorů s vedlejším produktem vodou, a to z ní dělá dalšího kandidáta click chemie.

Například reverzibilita výměny iminů byla použita při generaci dynamických kombinatoriálních knihoven v organických rozpouštědlech i ve vodě<sup>35</sup>. Naproti tomu oximy jsou ve fyziologickém prostředí stabilní a pro jejich výměnu je zapotřebí katalyzátoru, jako je kyselé prostředí či přítomnost nukleofilu<sup>36</sup>. I když je výměna oximu nežádoucí, dá se jí využít při přípravě dynamických kombinatoriálních knihoven anebo pro kovalentní zachycení či uvolnění<sup>37</sup> různých substrátů. Reakce je kompatibilní s mnohými funkčními biologickými skupinami, a proto je tvorba oximů vhodná především pro biokonjugaci<sup>38</sup>.

#### 5. Adice na C=C vazby

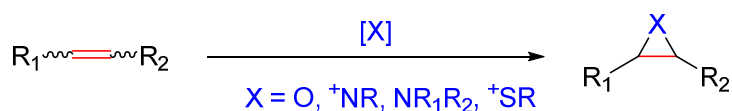


Schéma 7 Adice na dvojnou vazbu za vzniku kruhu

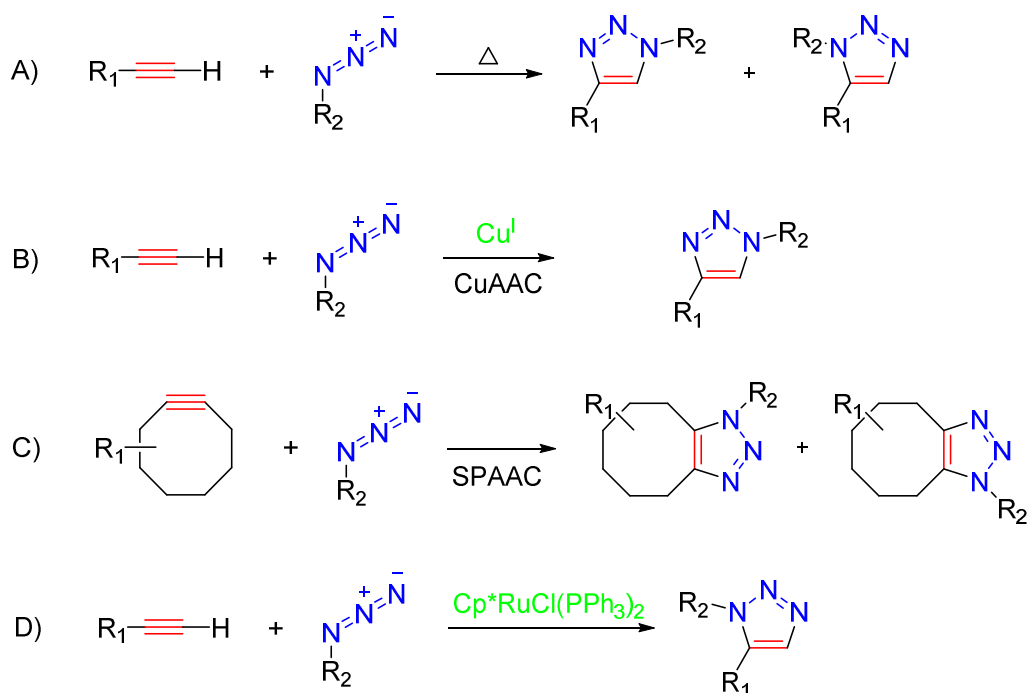
Mezi další Click reakci patří také adice na dvojnou vazbu za vzniku tříčlenného kruhu.

### CuAAC

Huisgenova 1,3-dipolární pericyklická<sup>39</sup> reakce je jednoduchá reakce pro tvorbu aromatického 1,2,3-triazolu jako směsi 1,4- a 1,5-substituovaných regioizomerů. Meldal<sup>40</sup> a Sharpless<sup>26</sup> nezávisle na sobě popsali využití měďných solí jako katalyzátoru pro regiospecifickou přípravu 1,4-substituovaných 1,2,3-triazolů. Reakce je od té doby známá jako ‘Copper catalyzed Azide/Alkyne cycloaddition’ CuAAC v překladu: měďí katalyzovaná cykloadice mezi azidem a alkinem. Je to takzvaná vlajková loď Click chemie.

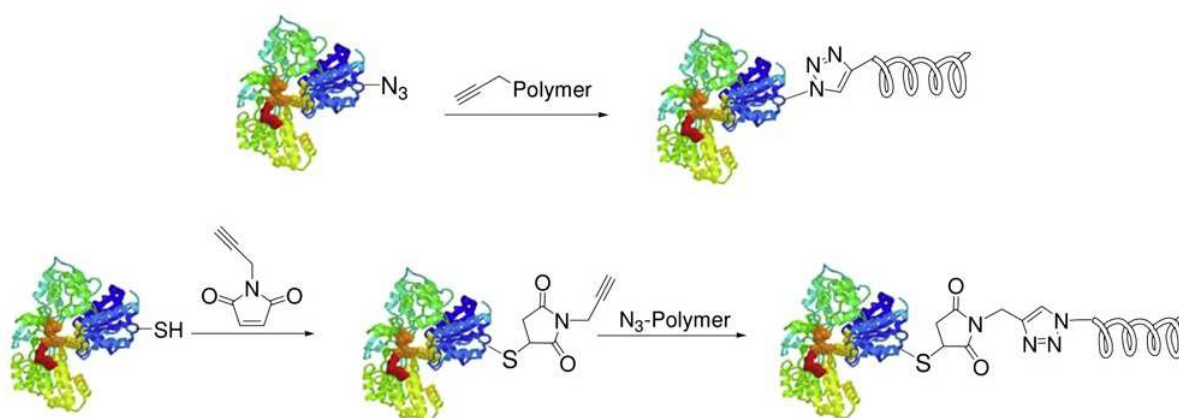
Také je známá její nekatalyzovaná verze SPAAC<sup>41</sup> ‘Strain promoted Azide/Alkyne cycloaddition’, tedy pnutím vyvolaná cykloadice mezi azidem a alkinem, která funguje s cyklooktiny a azidem. Úhel mezi trojnou a jednoduchou vazbou je 163° a to vytváří kruhové pnutí 18 kcal/mol a i díky tomu je například hydrogenační enthalpie 69 kcal/mol.<sup>42</sup> Cyklooktiny tak reagují s azidy bez katalýzy přechodnými kovy, avšak zavedení osmičlenného kruhu s trojnou vazbou je nepraktické oproti klasické CuAAC reakci a navíc vznikají regioizomery.

V neposlední řadě se také přišlo na regioselektivní přípravu 1,5-substituovaného 1,2,3-triazolu za použití cyklopentadienových komplexů  $\text{Ru}^{\text{II}}$  jako  $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ .<sup>43</sup>



**Schéma 8. A) Huisgenova 1,3-dipolární cykloadice, B) CuAAC, C) SPAAC D) Rutheniem katalyzovaná 1,3-dipolární cykloadice**

Tato reakce svoji povahou nejlépe reprezentuje Click chemii, a to z mnoha důvodů. Reakce je tolerantní vůči mnoha funkčním skupinám a tím pádem není potřeba žádných chránících skupin. Samotné reaktanty jsou málo reaktivní a inertní vůči biologickým systémům. Reakce může běžet ve většině rozpouštědel včetně vody. Reakce běží  $10^7$ krát rychleji než její nekatalyzovaná verze a většinou není třeba zvyšovat teploty. Jsou známy případy použití mikrovlnného záření a reakce tak proběhne během několika minut. Reakce může běžet v širokém pásmu teplot 0 až 160 °C i při různých pH prostředí. Různé typy aromatických, primárních, sekundárních i terciárních azidů mohou vstoupit do reakce a je možno říci, že reakce není ovlivněna sterickými faktory. Díky výše zmíněným výhodám je CuAAC používána v mnoha odvětvích chemie, jako je kombinatoriální chemie<sup>44</sup>, farmaceutická chemie<sup>6</sup>, supramolekulární chemie<sup>45</sup> atd. Důležitou roli hraje CuAAC například při funkcionalizaci biologických substrátů<sup>46</sup> (obr. 3), a to hlavně díky své toleranci vůči funkčním skupinám a možnosti provádět reakci ve vodě.



Obrázek 3 Funkcionalizace proteinu pomocí CuAAC reakce<sup>46,47</sup>.

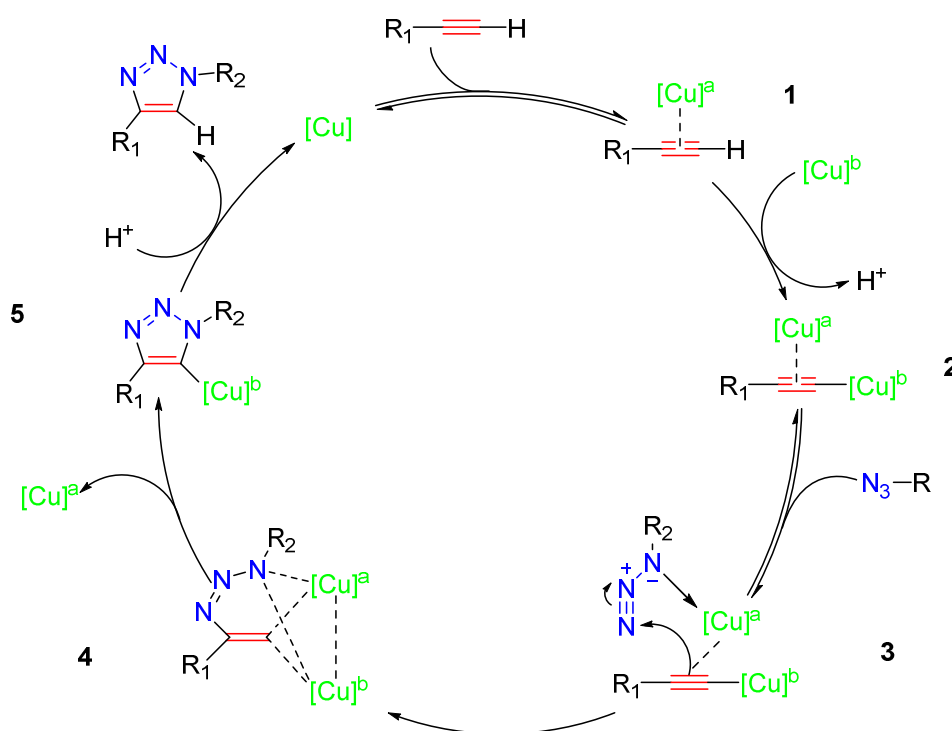
#### 4.2.1.1 Mechanismus CuAAC reakce

Přibližný mechanismus CuAAC byl známý již od objevení této reakce a publikování prvních souhrnných prací v roce 2001<sup>26</sup>. Avšak stále bylo mnoho otázek k zamyšlení.

Snaze o nalezení přesného mechanismu brání některé skutečnosti. Například nízký redukční potenciál mědi  $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}$  (+ 0,159 V) a  $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^0$  (+ 0,520 V). Dále schopnost mědi disproportionovat v roztoku a malá schopnost  $\text{Cu}^{\text{I}}$  tvořit komplexy, které mají navíc schopnost tvořit agregáty a vyšší klastry<sup>48</sup>.

V poslední době se mnoho studií, ať už teoretických či praktických, snažilo poodkrýt povahu CuAAC reakce. Například studie navrhuje účast 2 atomů mědi v jednom katalytickém cyklu s tím, že druhý atom mědi zprostředkuje vznik metalocyklu a podílí se na jeho stabilizaci<sup>49</sup>. Příklady cykloadice metalocenů<sup>50</sup> a 1-jodalkinů<sup>51</sup>, tedy formálních disubstituovaných alkinů, si žádaly další přezkoumání mechanismu, neboť CuAAC byla publikována pouze s terminálním acetylenem.

Poslední publikace zabývající se mechanismem CuAAC navrhuje mechanismus na obrázku 4. Nejdříve dojde k vzniku měďného  $\pi$  vázaného komplexu (1), který v dalším kroku zachytí další atom mědi a vznikne  $\pi$  komplex se sigma vázaným acetylidem (2), který je aktivním katalytickým komplexem. V dalším kroku dojde k reversibilnímu navázání organického azidu (3). Následně dojde k anulaci (4) a vzniku 1,2,3-triazolacetylidu (5). Acetylid (5) byl charakterizován pomocí TOF-MS<sup>52</sup>.

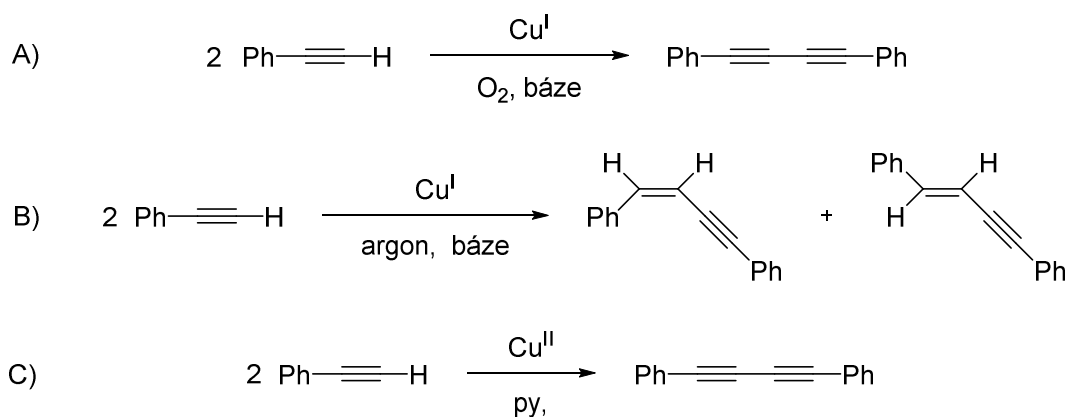


Obrázek 4. Mechanismus CuAAC<sup>52</sup>

Účast 2 atomů mědi byla potvrzena pomocí izotopového značení mědi. Reakce se účastnil acetylid měďný s normálním izotopovým zastoupením  $Cu^{63}$ : 69% a  $Cu^{65}$ : 31 % a katalyzátor  $Cu(MeCN)_4PF_6$  s 99,9% zastoupením  $Cu^{63}$ . Reakce byla navržena pro důkaz diskrétní účasti obou atomů mědi. Výsledkem reakce však bylo izotopové obohacení 1,2,3-triazolacetylidu měďného na  $Cu^{63}$ : 85% a  $Cu^{65}$ : 15 %. Tento výsledek přivedl autory k uvedenému mechanismu.

#### 4.2.1.2 Nevýhody CuAAC

Nežádoucí reakcí je homokapling terminálního alkinu. Ten nastane v případě, že terminální alkin zreaguje rychleji s jiným terminálním alkinem, než s azidem. Existuje řada popsaných homokaplingových reakcí, a to Glaserův<sup>53,54</sup>, Strausův<sup>55</sup>, Eglintonův<sup>56</sup> kapling. Tyto reakce se dají potlačit použitím stericky bráněné báze. Báze se v mechanismu neobjevuje, ale má se zato, že její přítomnost zabráňuje tvorbě vedlejších produktů. Deprotonace  $\pi$  komplexu (1) a následný vznik sigma acetylidu (2) běží dobře ve vodě, ale v organických rozpouštědlech je vznik sigma-acetylidu nevýhodný a pro deprotonaci je nutná báze<sup>57</sup>.



**Schéma 9 A) Glaserův kapling, B) Strausův kapling, C) Eglintonův kapling**

Jedna z nevýhod CuAAC je toxicita  $\text{Cu}^{\text{I}}$ . Kation  $\text{Cu}^{\text{I}}$  podporuje tvorbu reaktivních kyslíkatých intermediátů, které mohou poškodit živé buňky<sup>58</sup>. Tato skutečnost nepředstavuje problém při klasické syntéze, neboť  $\text{Cu}^{\text{I}}$  snadno oxiduje na  $\text{Cu}^{\text{II}}$  a té se dá zbavit snadno na iontoměniči. Problém může nastat při tvorbě polymerních sítí, ze kterých se měď dostává obtížně. Měď(I) může katalyzovat depolymeraci polysacharidů<sup>59</sup>. Reaktivní kyslíkaté intermediáty mohou podpořit oxidativní štěpení.  $\text{Cu}^{\text{I}}$  reaguje s  $\text{H}_2\text{O}_2$  za vzniku  $[\cdot\text{OH}]$  radikálu<sup>60</sup>.

### 4.3 Křemenné mikrováhy

Podle IUPAC, je chemický senzor malé zařízení navržené k tomu, aby reagovalo reversibilně na chemický stimul a převedlo výsledný signál do formy vhodné k měření a interpretaci.

Saurebrey poznal jako první význam technologie křemenných mikrovah a demonstroval extrémní citlivost vůči změně hmotnosti na povrchu krystalu. Jeho poznatky nejlépe reprezentuje Saurebreyova rovnice<sup>61</sup>(rovnice 3,4,5,6).

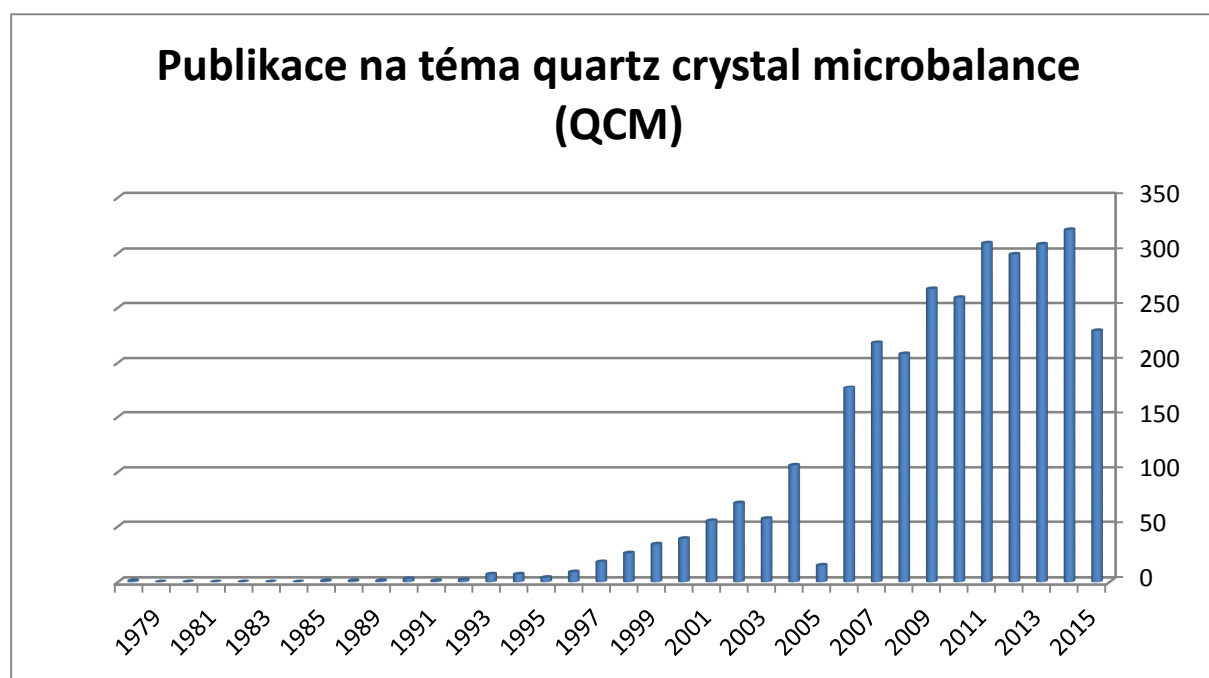
$$\Delta f = -C_f \cdot \Delta m \quad 3$$

$$\Delta f = \text{změna frekvence [Hz]} \quad 4$$

$$\Delta m = \text{změna hmotnosti krystalu } [\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}] \quad 5$$

$$C_f = 56,6 [\text{Hz} \cdot \mu\text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^2] \quad 6$$

V rovnici vystupuje faktor spolehlivosti  $C_f$ , který je základní vlastností každého krystalu. Teoreticky tedy není potřeba kalibrace senzoru. Křemenné mikrováhy mohou měřit ve vakuu<sup>62</sup>, plynné fázi<sup>63</sup>, kapalně fázi<sup>64</sup> či v kombinaci.



**Graf 1. Vytvořeno na stránkách US National Library of Medicine PubMed k datu 14. 8. 2015: Počet publikací obsahujících pojem quartz crystal microbalance.**

Křemenné mikrováhy jsou vysoce citlivý senzor s širokým rozsahem analytů. Mikrováhy jsou schopny detekovat malé molekuly, supramolekuly, proteiny<sup>65</sup>, viry<sup>29</sup>, buňky<sup>67</sup> i nanočástice<sup>31</sup>. V posledních letech získávají QCM stále větší prostor a to zejména jako biosenzor<sup>68</sup>.

### QCM modifikace

Jelikož QCM mají tak široký rozsah analytů, byla vytvořena celá řada studií pro zvýšení selektivity QCM. Pokrytím povrchu zlaté elektrody specifickým filmem se dá docílit selektivity QCM vůči různým analytům.

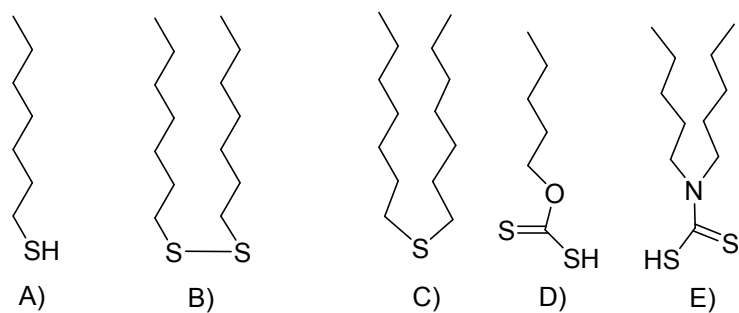
Pro detekci vodní páry v plynné fázi byl povrch QCM pokryt směsí 2 polymerů poly(methylmethakrylátu) a poly(D,L-laktidu). Po aplikaci roztoku NaOH se poly(D,L-laktid) rozpustil a vznikl tak porézní film, který měl vyšší citlivost než jeho neporézní verze<sup>69</sup>.

Pro detekci bakterií *Escherichia coli* (*E. coli*) byl například povrch derivatizován nejdříve allylthiolem, který díky síře vytvoří samoskladné struktury na povrchu zlaté elektrody. Poté byla provedena polymerace roztoku obsahujícího 2-hydroxyethylmethakrylát a ethylenglykoldimethakrylát s iniciátorem AIBN. Roztok byl v kontaktu se zlatou elektrodou a na jeho hladinu bylo položeno sklíčko s imobilizovanými bakteriemi *E. coli*. Polymerace byla zahájena pomocí UV záření (100 W, 365 nm). Takto vznikl film, který obsahoval doslova otisk bakterie a byl schopný zachytit bakterii *E. coli* ve vodném roztoku.

### Cyklodextriny a QCM

V minulosti již bylo dosaženo derivatizace zlaté elektrody QCM pomocí cyklodextrinů<sup>70</sup> a jeho derivátů<sup>71</sup>. Například per-6-deoxy-per-6-sulfanyl- $\beta$ -CD byl použit pro tvorbu samoskladných struktur na povrchu zlaté elektrody QCM a to hlavně díky přítomnosti sulfanolvých skupin, které patří do skupiny látek majících afinitu ke zlatu<sup>72</sup>. Nejdříve byl aplikován roztok per-6-deoxy-per-6-sulfanyl- $\beta$ -CD v DMSO a poté byla kavita CD zablokována působením vodného roztoku ferocenu. Na závěr byl přidán roztok ferocenu a pentanthiolu pro tzv. vysycení prázdných míst na zlaté elektrodě. Na závěr byla elektroda opláchnuta ethanolem pro odstranění ferocenu. Na takto derivatizované elektrodě se měřily anionty  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$  a  $\text{HPO}_4^-$  a jejich kompetice s ferocenem při tvorbě samoskladných

struktur. V tomto případě bylo vysycení prázdných míst důležité pro určení jestli dochází k interakci s povrchem na místě CD kavity nebo na vnějším okraji.

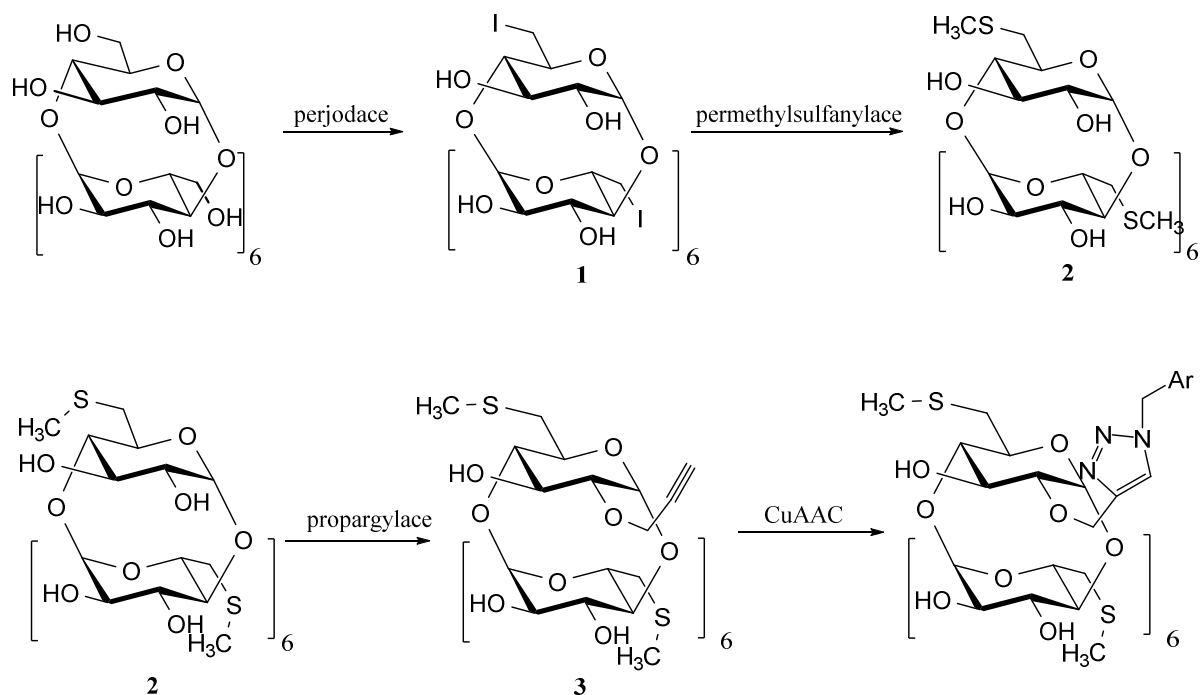


Obr. 2 Sloučeniny síry schopné tvořit samoskladné struktury na povrchu zlata<sup>73</sup>.

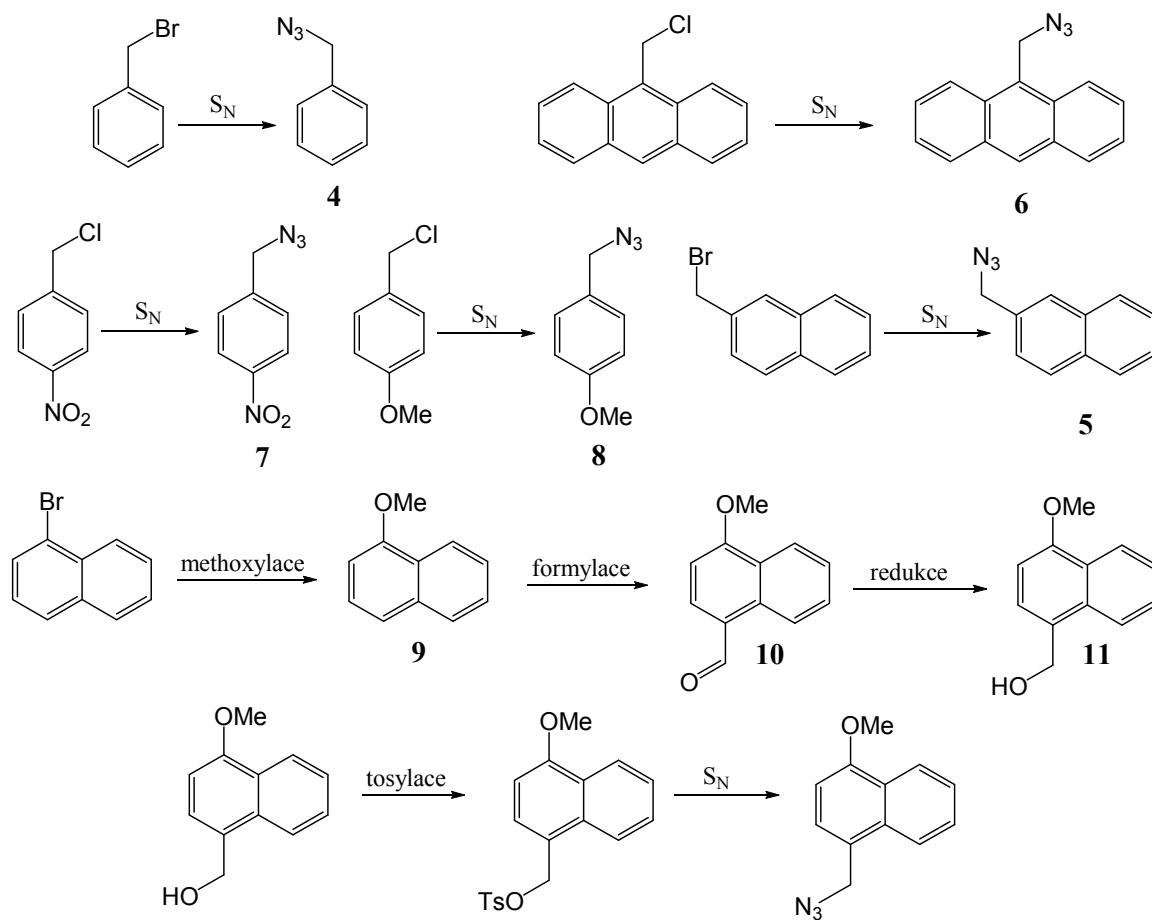


## 5 Výsledky a diskuze

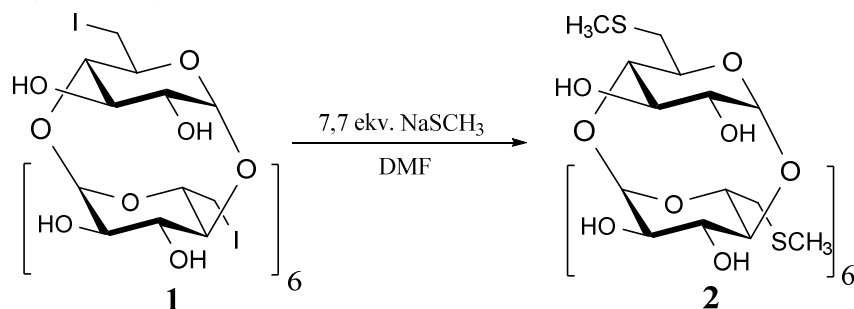
### 5.1 Strategie přípravy derivátů CD



### 5.2 Syntéza azidů

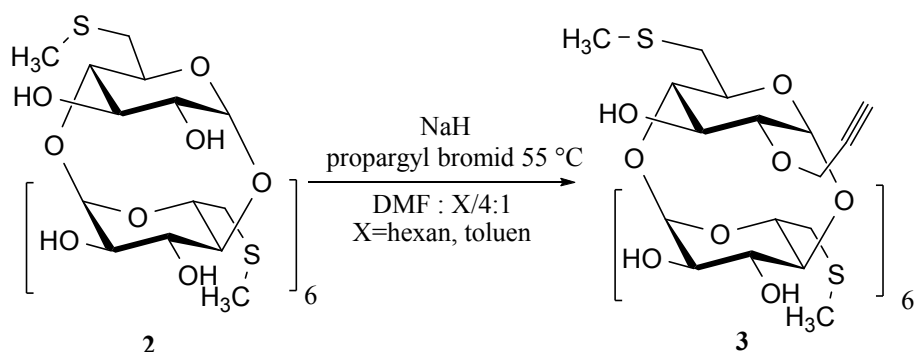


### 5.3 Permethysulfanylace



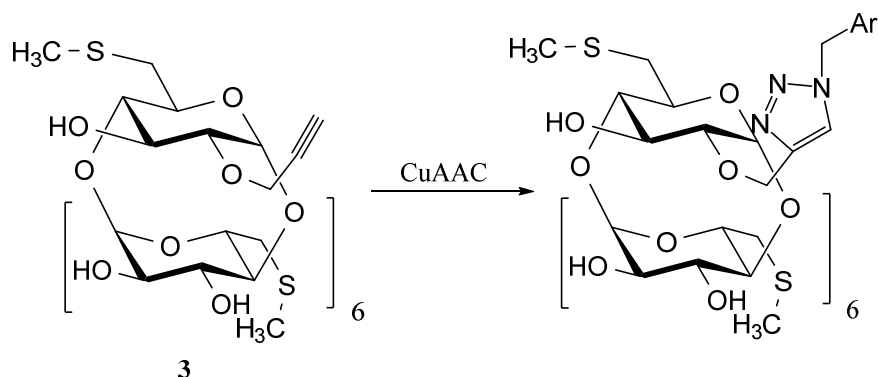
Látka **1** i **2** již byla připravena v bakalářské práci<sup>74</sup>. V této práci jsou uvedeny nové podmínky pro přípravu látky **2**. Ze dvou ekvivalentů methylsulfanylátu sodného na jeden jód se snížil poměr na 1,1 ekvivalentu, a to bez prodloužení reakční doby a snížení výtěžku. Látka **2** byla extrahována ve směsi propanol/voda/amoniak 22/3/2. V této směsi není rozpustná látka **2** a dochází tak k menším ztrátám než při extrakci methanolem.

### 5.4 Propargylace



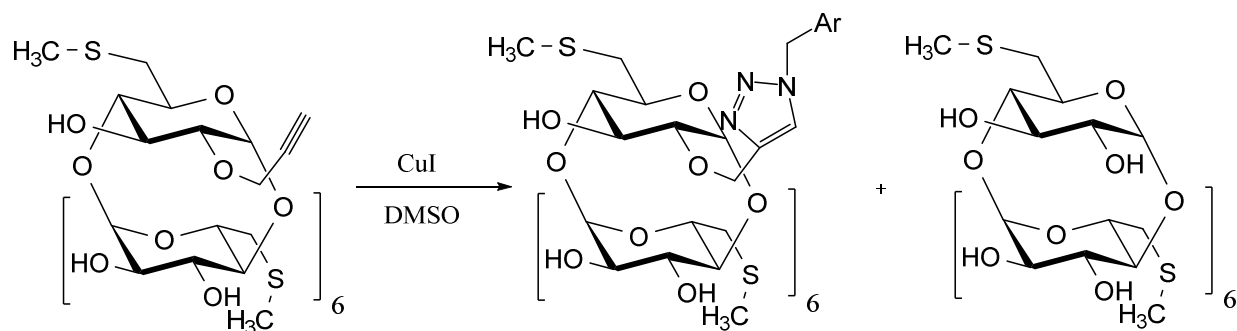
Reakce probíhá v DMSO i v DMF s 1,5 ekvivalentem NaH a jedním ekvivalentem propargylbromidu. V DMF reakce probíhá s výtěžkem 20 % a v DMSO s pouze 13% výtěžkem. Protože v DMF se dosahovalo vyšších výtěžků, dále se pracovalo jen s DMF. Pro potlačení vzniku 3<sup>I</sup>-O derivátu byla použita aditiva jako toluen a hexan. Při použití hexanu se zvýšil výtěžek reakce z 20 % na 32 % a při použití toluenu jako spolurozpouštědla z 20 % na 35 %. Hexan i toluen jsou nepolární rozpouštědla a mají schopnost se inkludovat do kavity cyklodextrinu v polárních rozpouštědlech, jako je například i DMF. To zabránilo jednak vzniku vícesubstituovaných derivátů a jednak vedlo ke zvýšení výtěžku. Navíc reakce probíhá selektivně do polohy 2<sup>I</sup>-O. Pro zjištění polohového izomeru bylo použito 2D NMR přiřazení.

## 5.5 CuAAC



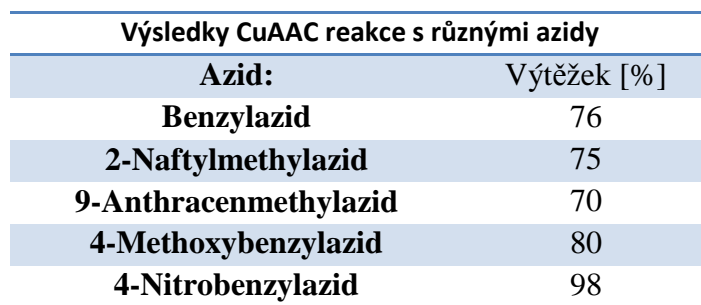
CuAAC reakce byla prováděna vždy s jedním ekvivalentem  $\beta$ -CD a 1,5 ekvivalentem azidu. Jako katalyzátor byla použita směs  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  a askorbát sodný nebo pouze CuI. Při použití katalytického množství CuI bylo pro úplnou konverzi zapotřebí zbavit rozpouštědla stop kyslíku.

Při použití kombinace CuI a DMSO se nedosahovalo vysokých výtěžků a navíc se v reakční směsi objevoval samotný per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -CD.



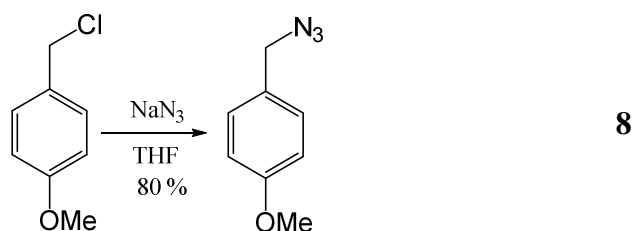
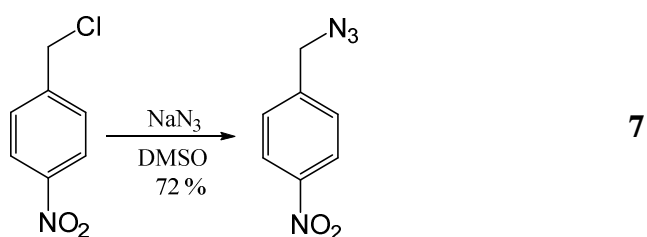
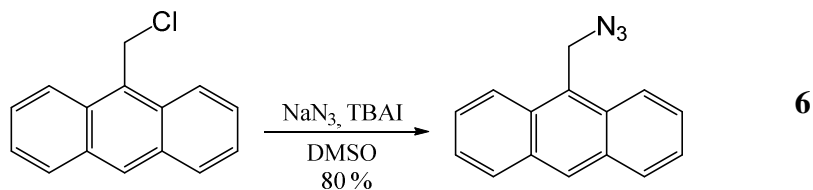
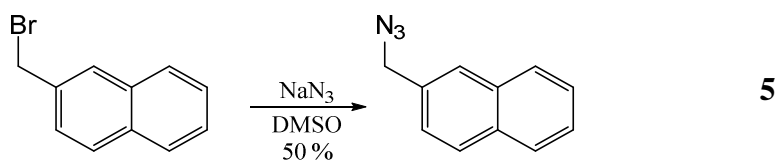
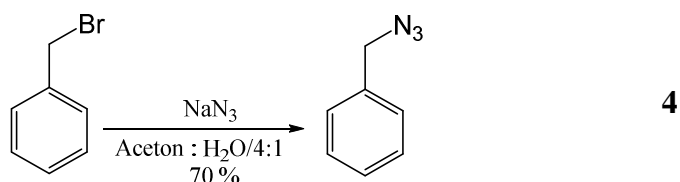
Padání triazolového kruhu bylo pozorováno až při zpracování reakce, tzn. při odpaření DMSO a čištění na kolonové chromatografii. Docházelo k přerušení etherické vazby.

Při použití kombinace  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , askorbátu sodného v DMF a ukončení reakce přidáním nadbytku 10% roztoku chelatonu III se přestal v reakční směsi objevovat per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -CD a reakce dosahovaly vysokých výtěžků. Přidání roztoku chelatonu III do reakční směsi se podařilo zakomplexovat měď a potlačit štěpení etherické vazby CD s triazolovým kruhem.



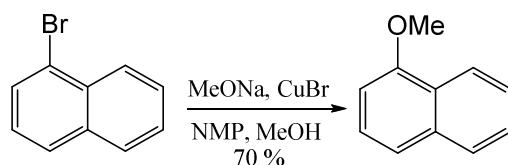
## 5.6 Příprava azidů

Při přípravě azidů bylo použito různých podmínek. Nejlepší výtěžky byly při použití DMSO za teploty 80 °C a katalytického množství TBAI. Reakce i při nízkých výtěžcích poskytly dostatečné množství pro další reakce, a proto se nepřistupovalo k optimalizacím. Nejdůležitějším kritériem byla čistota, které bylo dosaženo pomocí kolonové chromatografie.



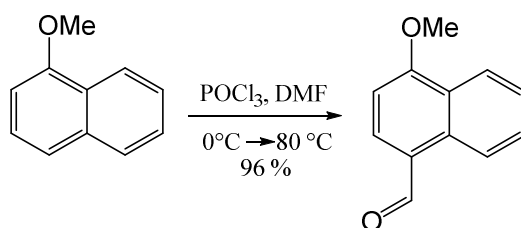
## Ullmannův kapling

Příprava 1-methoxynaftalenu proběhla v NMP za přítomnosti methanolátu sodného, methanolu a katalyzátoru CuBr. Jednalo se o Ullmannův kapling. Reakce byla popsána s 90% výtěžkem s použitím 10 mol. % CuBr. Izolovaný výtěžek činil uspokojivých 70 %. Nižší výtěžek mohl být zapříčiněn nedokonale vysušeným NMP, methanolem nebo CuBr. Produktu bylo ovšem dost do další reakce.



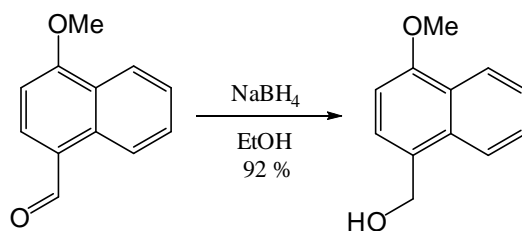
## Vilsmeier-Haackova formylace

Klasická Vilsmeier-Haackova formylace proběhla se dvěma ekvivalenty DMF a čerstvě nadestilovaného POCl<sub>3</sub>. Nejdříve byl vytvořen Vilsmeier-Haackův reagent při 0 °C a poté byl pomalu přidán 1-methoxynaftalen a teplota reakce byla zvýšena na 80 °C. Reakce proběhla do 2,5 h. Po sloupcové chromatografii byl výtěžek 96 %.

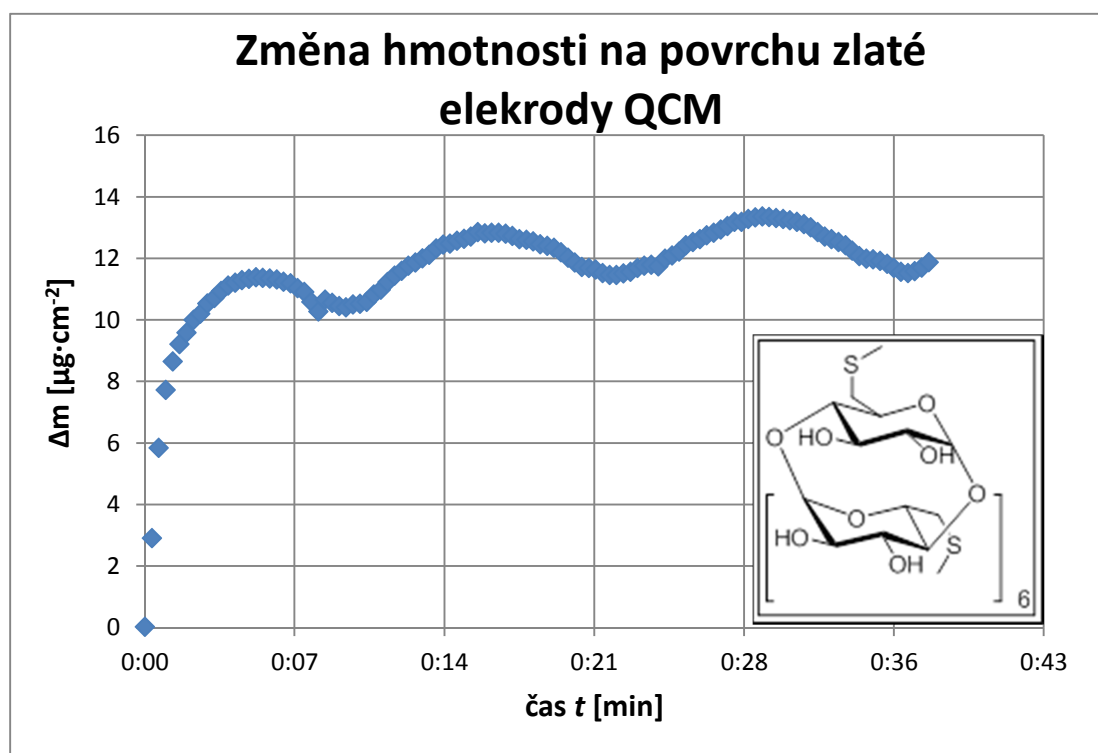


## Redukce

Redukce tetrahydridoboritanem sodným v ethanolu proběhla rychle do jedné hodiny. Po proběhnutí reakce stačilo produkt přechistit pouze krystalizací z benzenu. Další kroky vedoucí přípravě azidu se z časových důvodů nepodařilo uskutečnit.



## 5.7 Sledování samoskladby CD na povrchu QCM



Graf 2. Změna hmotnosti na povrchu zlaté elektrody QCM

Krystal QCM byl ponořen na 10 minut do roztoku  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a  $\text{H}_2\text{O}_2$  (1:3) pro odstranění nečistot. Poté byl opláchnut deionizovanou vodou a ethanolom. Krystal byl vysušen a uchováván v exikátoru nad aktivovaným silikagelem.

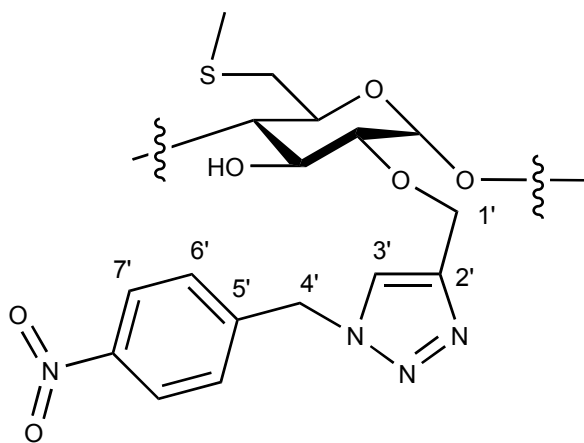
Roztok CD byl připraven rozpuštěním 5 mg per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -CD v 50 ml směsi propanol/voda /2:1.

Na QCM krystal byl nalit 1 ml takového roztoku a byla pozorována změna frekvence s časem. Ze změny frekvence byla vypočítána změna hmotnosti. Při kontaktu roztoku se zlatým povrchem dochází k interakci s CD. Fluktuace, které se začínají objevovat v 5 minutě měření, jsou přisuzovány vysoké citlivosti QCM vůči teplotě.  $0,1^\circ\text{C} = 1\text{ Hz}$ .

## 6 Experimentální část

### 6.1 Obecné postupy a chemikálie

Pro chromatografii na tenké vrstvě (TLC) byly použity silikagelové desky DC-Alufolien Kieselgel 60 F265 (Merck, Darmstadt, Německo). Pro detekci byla použita karbonizace v 50% kyselině sírové. Vyvíjecí směsi pro TLC byly následující:  $S_1$  (propanol/voda/amoniak – 18/3/2) a  $S_2$  (propanol/voda/amoniak – 22/3/2). Rozpouštědla byla odpařována na vakuové odparce Büchi Rotavapour (Büchi, Švýcarsko) při teplotě v rozmezí 40 až 50 °C. DMF byl sušen mícháním s oxidem fosforečným přes noc filtrací na fritě S4 od nezreagovaného oxidu fosforečného a destilací za sníženého tlaku při 40 °C a následným uchováváním pod argonovou atmosférou se síty 4 Å. Pro sušení methanolu byl nejdříve rozpuštěn hořčík ve 20 ml methanolu a toto činidlo bylo doplněno na 200 ml a refluxováno po dobu 3 h a poté byl methanol destilováno na síta 4 Å. Toluén byl sušen mícháním s  $\text{CaH}_2$  a následnou destilací na síta 3 Å. Hexan byl sušen nad síty 3 Å vždy těsně před použitím. Ostatní rozpouštědla byla přečištěna destilací. NMR spektra byla naměřena na stroji Bruker Avance III 600 MHz (Bruker, Německo). Pro určení polohy propargylu byly použity 2D NMR techniky DEPT, COSY, HSQC a HMBC. Na obrázku 4. je příklad číslování substituentu na CD. Hmotnostní spektra ESI byla měřena na přístroji Esquire 3000 firmy Bruker (Bruker, Německo). Optické rotace byly měřeny na přístroji Rudolph Research Autopol III, při 25 °C (Flanders, New Jersey). IČ spektra byla pořízena na přístroji Thermo Nicolet AVATAR 370 FT-IR (Thermo, Pittsburgh, USA). Produkty byly měřeny metodou DRIFTS smísením s KBr. Běžné chemikálie a rozpouštědla byla pořízena od firem Penta (Penta, Česká republika) a Sigma-Aldrich. Cyklodextriny byly zakoupeny od firmy Wako Chemicals (Wako, Německo).



Obrázek 4. Příklad číslování substituentu.



## Postup při odplynění rozpouštědla<sup>75</sup>

1. Rozpouštědlo bylo nalito do baňky s trojcestným kohoutem. Baňka byla naplněna vždy do méně než 50 %.
2. Baňka byla přes trojcestný kohout napojena na linku. Baňka byla naplněna argonem pro zbavení se atmosférického kyslíku. Rozpouštědlo bylo zamraženo pomocí kapalného dusíku.
3. Po zamrznutí rozpouštědla bylo zavedeno vakuum na cca 20 min.
4. Po 20 minutách byla baňka uzavřena.
5. Baňka byla vložena do lázně s vlažnou vodou cca. 40 °C. Začaly se vyvíjet bublinky kyslíku.
6. Vodná lázeň byla vyměněna za dusíkovou a rozpouštědlo bylo opět ponecháno zmrznout.
7. Takto byly opakovány kroky 3 až 7, než se přestaly vyvíjet bublinky kyslíku.
8. Nakonec byla baňka naplněna argonem a uzavřena.

## 6.2 Pracovní postupy

**Per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -cyklodextrin (2)** Suchá látka **1** (15,2 g, 7,98 mmol) byla rozpuštěna ve 250 ml dimethylformamidu. Následovně byl přidán vodný roztok 21% methanthiolátu sodného (18,3 ml, 61,5 mmol). Objevila se bílá sraženina. Teplota reakční směsi byla zvýšena na 40 °C. Po 18 h bylo ukončeno zahřívání a reakční směs byla ponechána vychladnout na laboratorní teplotu a poté zahuštěna oddestilováním přebytečného dimethylformamidu za sníženého tlaku při 40 °C (oddestilováno: 180 ml). Takto zahuštěná reakční směs byla nalita do 1000 ml destilované vody pro odstranění nezreagovaného methanthiolátu sodného a dimethylformamidu. Vznikla bílá sraženina, která byla ponechána přes noc v lednici. Sraženina byla odsáta na fritě S4 a promyta vodou a acetonem. Sraženina byla vysušena za sníženého tlaku a dále čtyřikrát extrahována směsí S<sub>2</sub> pod zpětným tokem pro odstranění nečistot. Nečistota byla detekována na TLC ve směsi S<sub>1</sub> s  $R_f$  0,27. Sraženina byla odsáta na fritě a promyta směsí S<sub>2</sub> a acetonem. Dále byla vysušena za sníženého tlaku při 40 °C. Bylo získáno 7,47 g (70 %) čisté látky **3** v podobě bílého prášku: IČ (DRIFTS, KBr): 3333, 2971, 2920, 2827, 1425, 1371, 1329, 1293, 1153, 1093, 1075, 1048, 1015 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ =2.1 (s, 21H), 2.67-2.71 (m, 7H), 3.19-3.2 (d, 7H), 3.31-3.32 (m, 14H), 3.59-3.61 (t, 7H), 4.89-4.90 (s, 7H), 5.85 (d, 7H), 5.95-5.97 (d, 7H) ppm. <sup>13</sup>C HMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ =15.9, 35.0, 70.9, 72.2, 72.5, 85.2, 102.0 ppm; Pro C<sub>49</sub>H<sub>84</sub>O<sub>28</sub>S<sub>7</sub> vypočteno: M<sub>r</sub> 1345,63; ESI MS: m/z 1367.9, [M + Na]<sup>+</sup>.

**Per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl-2<sup>1</sup>-O-propargyl- $\beta$ -cyklodextrin (3)** Hydrid sodný 60 % v minerálním oleji (6,8 mg, 0,0167 mmol) byl vymyt 3 × 1 ml suchého hexanu. Poté byl přidán suchý DMF 2,5 ml a suchý toluen 0,5 ml. Do směsi byla přidána suchá látka **2** (150 mg, 0,017 mmol). Začal se pomalu vyvíjet vodík. Po 12 h byl do reakční směsi přidán propargylbromid 80 % v toluenu (12,4  $\mu$ l, 0,017 mmol) a teplota reakce byla zvýšena na 55 °C. Reakční směs byla monitorována na TLC směsí S<sub>1</sub>. Po 4 h byla reakční směs zahuštěna odpařením DMF a toluenu a precipitována v 20 ml vody. Precipitát byl zachycen na fritě S4 a rozpuštěn ve směsi S<sub>3</sub>. Po rozpuštění byla reakční směs naadsorbována na silikagel a přečištěna sloupcovou chromatografií s eluční směsí S<sub>1</sub> a  $R_f$ =0,3. Bylo získáno 54 mg bílé krystalické látky ve výtěžku 35 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$ =6.22 – 5.86 (m, 12H, 6 × OH-2, 6 × OH-3), 5.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-1<sup>1</sup>), 4.90 (m, 6H, 6 × H-1), 4.59 (s, 1H, OH-3<sup>1</sup>), 4.48 (dd, J<sub>1</sub> = 15.5 Hz, J<sub>2</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-1'), 4.40 (dd, J<sub>1</sub> = 15.9 Hz, J<sub>2</sub> = 2.5 Hz, 1H, H-

1'), 3.79 – 3.59 (m, 14H, 7 × H-3, 7 × H-5), 3.52 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-3'), 3.47 (dd,  $J_1 = 9.8$  Hz,  $J_2 = 3.2$  Hz, 1H, H-2'), 3.42– 3.31 (m, 13H, 6 × H-2, 7 × H-4, překryv se signálem vody), 3.15 – 3.10 (m, 7H, 7 × H-6a), 2.79 – 2.61 (m, 7H, 7 × H-6b), 2.10 – 2.09 (7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =102.02 – 101.84 (6 × C-1), 100.12 (C-1'), 85.79 (C-4), 85.24 – 85.12 (6 × C-4), 79.63 (C-2'), 79.06 (C-2'), 77.90 (C-3'), 72.69 – 70.63 (6 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-5), 58.86 (C-1'), 35.03 – 34.91 (7 × C-6), 15.98 – 15.90 (7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm; Pro C<sub>52</sub>H<sub>86</sub>O<sub>28</sub>S<sub>7</sub> vypočteno: M<sub>r</sub> 1382,34; ESI MS: m/z 1405,1 [M + Na]<sup>+</sup>.

**Benzylazid (4)** Do 50 ml směsi voda: aceton/1:4 byl přidán benzylbromid (432 mg, 2,520 mmol) a azid sodný (243 mg, 3,73 mmol). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě 1,5 h a monitorována pomocí TCL v hexanu  $R_f = 0,3$ . Po ukončení reakce byla směs naředěna 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organická fáze byla oddělena a odpařena. Odparek byl nanesen na sloupec silikagelu a přečištěn sloupcovou chromatografií v hexanu. Bylo získáno 218 mg látky **4** jako čirého oleje v 70 % výtěžku: IČ: (DRIFTS, KBr): 3066, 3028, 2962, 2869, 2095, 1497, 1452, 1353, 1254, 1204, 875, 746, 689 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.40-7.26 (m, 5H), 4.35 (s, 2H) ppm NMR spektrum je ve shodě s literaturou<sup>76</sup>; MS: Pro C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> vypočteno: M<sub>r</sub> 133, 06; MS APCI: 133,00.

**2-Naftylmethylazid (5)** Byl navážen 2-brommethylnaftalen (500 mg, 2,25 mmol) a byl rozpuštěn v 3 ml DMSO. Reakce započala přidáním azidu sodného (210 mg, 3,42 mmol). Reakční směs byla míchána 5 h. Reakční směs byla naředěna 30 ml vody a vodná fáze byla extrahována CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 ml). Organické frakce byly odpařeny a odparek byl přečištěn sloupcovou chromatografií ve směsi hexan/ethylacetát 20/1. Bylo získáno 207 mg bílé krystalické látky: IČ: (DRIFTS, KBr): 3055, 3016, 2947, 2905, 2851, 2125, 1512, 1437, 1362, 1287, 1275, 866, 827, 752, 740, 474 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ =7.87-7.83 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.44-7.40 (dd,  $J_1=3$  Hz,  $J_2=9$  Hz, 1H) 4.49 (s, 2H) ppm. Spektrum je ve shodě s literaturou<sup>77</sup>; Pro C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub> vypočteno: M<sub>r</sub> 183,08 MS APCI m/z 183.00

**9-Anthracenmethylazid (6)** 9-chlormethylantracen (100 mg; 0,441 mmol) byl rozpuštěn ve 4 ml DMF. Byl přidán azid sodný (43 mg; 0,661 mmol) a tetrabutyl-n-amoniumjodid (7 mg; 0,01 mmol). Reakční směs byla ohřívána na 80 °C. Po 12 h bylo odpařeno DMF na olejové

pumpě a reakční směs byla přečištěna pomocí kolonové chromatografie na silikagelu v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Bylo získáno 70 mg látky **6** v 82 % výtěžku: IČ: (DRIFTS, KBr): 3078, 3058, 3025, 2998, 2974, 2941, 2914, 2169, 2098, 2059, 1951, 1927, 1909, 1622, 1518, 1497, 1443, 1332, 1227, 1159  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =8.51 (s, 1H), 8.31-8.28 (d,  $J$ =9 Hz, 2H), 8.07-8.04 (d,  $J$ =9 Hz, 2H), 7.63-7.58 (t,  $J$ =9 Hz, 2H), 7.54-7.49 (t, 2H,  $J$ =9 Hz), 5.34 (s, 1H) ppm. Spektrum je ve shodě s literaturou<sup>78</sup>; MS: Pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3$  vypočteno:  $M_r$  233,06 MS APCI:  $m/z$  233,00.

**4-Nitrobenzylazid (7)** Do baňky byl navážen 4-nitrobenzylbromid (105 mg, 0,611 mmol) a 1,3 ml DMSO. Byl přidán azid sodný (60 mg, 0,923 mmol) a reakční směs zežloutla. Reakční směs byla míchána přes noc. Po 16 h byla reakce zkontrolována pomocí TLC a zpracována přidáním 15 ml vody. Vodná vrstva byla vytřepána diethyletherem ( $3 \times 15$  ml). Organické frakce byly spojeny a protřepány s nasyceným roztokem NaCl ( $3 \times 20$  ml) a vysušeny nad  $\text{MgSO}_4$ . Po odpaření byla získána žlutá látka **7** v 72 % výtěžku: IČ: (DRIFTS, KBr): 3108, 3072, 2920, 2104, 1610, 1524, 1437, 1416, 1494, 1350, 1296, 1257  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =8.26-8.23 (d,  $J$ =9 Hz, 2H), 7.51-7.48 (d,  $J$ =9 Hz, 2H), 2.9 (s, 2H) ppm. Spektrum je ve shodě s literaturou<sup>79</sup>; MS: Pro  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$  vypočteno: 178,05  $M_r$  MS APCI:  $m/z$  178.

**4-Methoxybenzylazid (8)** Byl navážen 4-methoxybenzylchlorid (500 mg, 3,205 mmol) a rozpuštěn v 5 ml THF. Do roztoku byl přidán azid sodný (200 mg, 4,810 mmol) a tetrabutyl-n-amoniumjodid (13 mg; 0,035 mmol). Reakční směs byla míchána 14 h. Reakční směs vyschla a byla nanesena na kolonu se silikagelem v 1,5 ml směsi hexan/ethylacetát 10/1. Směs byla přečištěna kolonovou chromatografií ve směsi hexan/ethylacetát 10/1. Bylo získáno 442 mg látky **8** v 80 % výtěžku. IČ: (DRIFTS, KBr): 3216, 3001, 2959, 3932, 2905, 2839, 2092, 1610, 1512, 1451, 1299, 71248, 1207, 1174, 1036  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =7.27-7.24 (d,  $J$ =9 Hz, 2H), 6.93-6.90 (d,  $J$ =9 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm; MS: Pro  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$  vypočteno 163,05  $M_r$  MS APCI:  $m/z$  163. Spektrum je ve shodě s literaturou<sup>80</sup>.

**1-Methoxynaftalen (9)** Do suché baňky byl navážen sodík (640 mg; 27,94 mmol), který byl rozpuštěn v suchém methanolu a vznikl  $\text{NaOCH}_3$ . Přebytečný methanol byl odpařen. K suchému methanolátu sodnému bylo přidáno 4,8 ml NMP; 1,5 ml methanolu a 1-bromnaftalen (4 g, 19,40 mmol). Reakce započala přidáním CuBr (0,42 g; 2,85 mmol.). Reakce běžela 7 hodin a byla monitorována pomocí TLC ve směsi hexan/toluen 40/1. Po

ukončení reakce byl odpařen přebytečný methanol a olejovitá směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií (hexan/toluen 60/1). Bylo získáno 3,02 g látky **9** v 70 % výtěžku.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =8.28-8.25 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.50-7.36 (m, 4H), 6.84-6.81 (dd,  $J_1=9$  Hz,  $J_2=3$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)  $\text{OCH}_3$  ppm; Pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}$  vypočteno 158,07 MS APCI: m/z 158. Spektra jsou ve shodě s literaturou<sup>81</sup>.

**4-Methoxyformyl-naftalen (10)** Do suchého DMF (1,45 g; 18 mmol) byl při 0 °C přikapán čerstvě predestilovaný  $\text{POCl}_3$  (2,72 g; 18 mmol). Do takto připraveného Vilsmeier-Haackova reagentu<sup>82</sup> byl přikapán 1-methoxynaftalen (1,37 g; 8,67 mmol). Teplota reakce byla zvýšena na 80 °C. Reakce byla monitorována pomocí TLC ve směsi hexan/toluen 4/1. Po 3 hodinách byla reakce ukončena přidáním 20 ml nasyceného vodného roztoku  $\text{CH}_3\text{COONa}$ . Směs byla extrahována diethyletherem (6 × 30 ml). Spojené organické fáze byly protřepány vodou a vysušeny nad  $\text{MgSO}_4$ . Po odpaření byla směs nanesena na sloupec silikagelu a přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi hexan/toluen 1/1. Bylo získáno 1,54 g látky **10** v 96 % výtěžku.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =10,21 (s, 1H), 9,32-9,29 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 8,35-8,32 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 7,73-7,67 (t,  $J=9$  Hz, 1 H), 7,60-7,55 Hz (t,  $J=9$  Hz, 1H) 6,94-6,91 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 4,10 (s, 3H) ppm. Spektrum je ve shodě s literaturou<sup>83</sup>.

**4-Methoxynaftalenmethylalkohol (11)** Do roztoku  $\text{NaBH}_4$  (0,55 g; 14,54 mmol) v 6 ml absolutního ethanolu byl přikapán roztok 4-methoxyformyl-naftalenu (1,35 g; 7,27 mmol) v 3 ml ethanolu. Začaly se vyvíjet bublinky vodíku. Reakční směs byla ohřáta na 50 °C. Po 2,5 hodině byla reakce ukončena přidáním 40 ml vody. Naředěná reakční směs byla extrahována 4 × 30 ml diethyletheru. Spojené organické frakce byly vytřepány 70 ml vody a vysušeny  $\text{MgSO}_4$ . Po odpaření byl odparek překrystalizován v 8 ml benzenu. Bylo získáno 1,3 g látky **11** v 98 % výtěžku.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =8.34-8.30 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 8.13-8.10 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.61-7.55 (dt,  $J_1=9$  Hz,  $J_2=3$  Hz, 1H), 7.54-7.48 (dt,  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2=3$  Hz, 1H), 7.42-7.39 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 6.77-6.74 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.64 (s, 1H) ppm. Spektrum je ve shodě s literaturou<sup>84</sup>.

**Per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl-2<sup>I</sup>-O-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)- $\beta$ -cyklodextrin (12)** K látce **3** (20 mg, 0,0144 mmol) byl přidán 1 ekv.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (3,6 mg, 0,0144 mmol) a 1,5 ekv. benzylazidu (3 mg, 0,0216 mmol). Reakční směs byla rozpuštěna v 1 ml DMF. Reakce započala přidáním čerstvě připraveného roztoku askorbátu sodného (5,7 mg,

0,0289 mmol, 0,1 ml vody) po jehož přidání se změnila barva ze zelené na bílou. Reakce byla sledována pomocí TLC ve směsi S<sub>2</sub>. Po 45 minutách byla reakce ukončena přidáním 10% roztoku chelatonu III. Reakční směs zmodrala a bylo přidáno 1 ml vody. Vznikl precipitát, který byl ponechán 0,5 h v lednici. Roztok byl přenesen do baněk určených pro centrifugaci a přitom byl naředěn 5 ml vody. Roztok byl centrifugován 5 minut při 6000 otáčkách/min. Po usazení byl odebrán roztok a pevná látka byla rozpuštěna ve směsi propanol/voda 2/1. Po rozpuštění byla směs adsorbována na 0,1 g silikagelu a přečištěna sloupcovou chromatografií ve směsi S<sub>2</sub>. Bylo získáno 17 mg látky **12** v 76% výtěžku.  $[\alpha]_D^{25} = +120^\circ$  (DMSO); IČ: (DRIFTS, KBr): 3318, 2917, 1733, 1604, 1455, 1422, 1407, 1365, 1317, 1296, 1216, 1153, 1105, 1075, 1045, 946, 797, 755, 620, 591 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.17 (s, 1H, H-3'), 7.39 - 7.37 (m, 2H, H-7', H-7'), 7.33 - 7.28 (m, 3H, H-6', H-8', H-6'), 6.15 - 5.86 (m, 12H, 6 × OH-2, 6 × OH-3), 5.61 (s, 2H, 2 × H-4'), 4.92 - 4.88 (m, 8H, 7 × H-1, H-1a'), 4.80 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-1b'), 4.65 (s, 1H, OH-3<sup>1</sup>), 3.81 - 3.55 (m, 14H, 7 × H-3, 7 × H-5), 3.49 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9.7, *J*<sub>2</sub> = 3.1 Hz, 1H, H-2<sup>1</sup>), 3.43 - 3.30 (m, 13H, 7 × H-2, 6 × H-4, překryv se signálem vody), 3.24 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.9, *J*<sub>2</sub> = 8.9 Hz, 1H, H-4), 3.15 - 3.09 (m, 7H, 7 × H-6a), 2.78 - 2.65 (m, 7H, 7 × H-6b), 2.09 - 2.08 (m, 21H, 7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 143.76 (C-2'), 136.03 (C-Ar), 128.76 (2 × CH-Ar), 128.03 (CH-Ar), 127.74 (2 × CH-Ar), 124.46 (C-3'), 102.08 - 101.85 (6 × C-1), 100.30 (C-1<sup>1</sup>), 85.77 (C-4), 85.25 - 85.13 (6 × C-4), 79.55 (C-2<sup>1</sup>), 72.53 - 70.66 (6 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-5), 64.65 (C-1'), 52.75 (C-4'), 35.05 - 34.94 (7 × C-6), 16.00 - 15.91 (7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm; Pro C<sub>59</sub>H<sub>93</sub>N<sub>3</sub>O<sub>28</sub>S<sub>7</sub> vypočteno: M<sub>r</sub> 1515,40 ESI MS (záporný mód): *m/z* 1514 [M - H]<sup>-</sup>, ESI MS: *m/z* (kladný mód) 1538,1 [M + Na]<sup>+</sup>.

**Per-6-deoxy-per-6-methysulfanyl-2<sup>1</sup>-O-((1-(naftalen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-β-cyklodextrin (13)** K látce **3** (20 mg, 0,0144 mmol) byl přidán 1 ekv. CuSO<sub>4</sub> × 5H<sub>2</sub>O (3,6 mg, 0,0144 mmol) a 1,5 ekv. 2-naftalenmethylazidu (4 mg, 0,0216 mmol). Reakční směs byla rozpuštěna v 1 ml DMF. Reakce započala přidáním čerstvě připraveného roztoku askorbátu sodného (5,7 mg, 0,0289 mmol, 0,1 ml vody). Postup stejný jako u látky **12**. Bylo získáno 16,7 mg látky **13** v 75% výtěžku.  $[\alpha]_D^{25} = +106^\circ$  (DMSO); IČ: (DRIFTS, KBr): 3249, 2977, 2917, 2824, 1649, 1398, 1371, 1332, 1296, 1281, 1227, 1156, 1111, 1072, 1045, 1018, 946, 752, 620, 591, 564 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.22 (s, 1H, H-3'), 7.93 - 7.89 (m, 3H, 3 × CH-Ar), 7.82 (s, 1H, CH-Ar), 7.55 - 7.51 (m, 2H, 2 × CH-Ar), 7.44 - 7.42 (m, 1H, CH-Ar), 6.14 - 5.86 (m, 12H, 6 × OH-2, 6 × OH-3), 5.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, 2 × H-

4'), 4.90 – 4.86 (m, 8H, 7 × H-1, H-1a'), 4.81 (d, J = 12.1 Hz, 1H, H-1b'), 4.66 (s, 1H, OH-3<sup>I</sup>), 3.81 – 3.54 (m, 14H, 7 × H-3, 7 × H-5), 3.49 (dd, J<sub>1</sub> = 9.9, J<sub>2</sub> = 3.1 Hz, 1H, H-2<sup>I</sup>), 3.42 – 3.30 (m, 13H, 7 × H-2, 6 × H-4, překryv se signálem vody), 3.22 (dd, J<sub>1</sub> = 9.2, J<sub>2</sub> = 9.2 Hz, 1H, H-4), 3.14 – 3.08 (m, 7H, 7 × H-6a), 2.77 – 2.60 (m, 7H, 7 × H-6b), 2.08 – 2.07 (m, 21H, 7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ=143.85 (C-2'), 133.55 (C-Ar), 132.75 (C-Ar), 132.49 (C-Ar), 128.58 (CH-Ar), 127.87 (CH-Ar), 127.62 (CH-Ar), 126.75 (CH-Ar), 126.59 (CH-Ar), 126.45 (CH-Ar), 125.67 (CH-Ar), 124.56 (C-3'), 102.06 – 101.88 (6 × C-1), 100.34 (C-1<sup>I</sup>), 85.82 (C-4), 85.27 – 85.18 (6 × C-4), 79.51 (C-2<sup>I</sup>), 72.63 – 70.70 (6 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-5), 64.65 (C-1'), 53.00 (C-4'), 35.08 – 34.96 (7 × C-6), 16.03 – 15.95 (7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm; Pro C<sub>63</sub>H<sub>95</sub>N<sub>3</sub>O<sub>28</sub>S<sub>7</sub> vypočteno: M<sub>r</sub> 1565,41 ESI MS (záporný mód): m/z 1564 [M – H]<sup>–</sup>, ESI MS (kladný mód): m/z 1588 [M + Na]<sup>+</sup>.

**Per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl-2<sup>I</sup>-O-((1-(anthracen-9-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-β-cykloextrin (14)** K látce **3** (20 mg, 0,0144 mmol) byl přidán 1 ekv. CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (3,6 mg, 0,0144 mmol) a 1,5 ekv. 9-anthracenmethylazidu (5 mg, 0,0216 mmol).

Reakční směs byla rozpuštěna v 1 ml DMF. Reakce započala přidáním čerstvě připraveného roztoku askorbátu sodného (5,7 mg, 0,0289 mmol, 0,1 ml vody). Postup stejný jako u látky **12**. Bylo získáno 16,7 mg látky **14** v 70% výtěžku: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +90° (DMSO); IČ: (DRIFTS, KBr): 3386, 2923, 2851, 2253, 2122, 1631, 1431, 1401, 1368, 1329, 1159, 1096, 1069, 1042, 1024, 943, 824, 794, 755, 588 cm<sup>–1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=8.74 (s, 1H, H-Ar), 8.59 – 8.57 (m, 2H, 2 × H-Ar), 8.17 – 8.15 (m, 2H, 2 × H-Ar), 7.94 (s, 1H, H-3'), 7.67 – 7.65 (m, 2H, 2 × H-Ar), 7.58 – 7.56 (m, 2H, 2 × H-Ar), 6.65 (s, 2H, 2 × H-4'), 6.06 – 5.86 (m, 12H, 6 × OH-2, 6 × OH-3), 4.89 – 4.87 (m, 6H, 6 × H-1), 4.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-1a'), 4.64 (d, J = 13.0 Hz, 1H, H-1b'), 4.64 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-1<sup>I</sup>), 4.62 (s, 1H, OH-3<sup>I</sup>), 3.49 – 3.04 (m, 34H, 7 × H-2, 7 × H-3, 6 × H-4, 7 × H-5, 7 × H-6a), 2.97 (dd, J<sub>1</sub> = 8.8 Hz, J<sub>2</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-4), 2.74 – 2.67 (m, 7 × H-6b), 2.09 – 2.06 (m, 21H, 7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ=143.60 (C-2'), 131.04 (2 × C-Ar), 130.31 (2 × C-Ar), 129.20 – 129.16 (C-Ar, 2 × CH-Ar), 127.26 (2 × CH-Ar), 125.60, 125.43 (2 × CH-Ar), 123.91 (2 × CH-Ar), 123.85 (C-3'), 102.06 – 101.82 (6 × C-1), 100.37 (C-1<sup>I</sup>), 85.95 (C-4), 85.28 – 85.07 (6 × C-4), 79.42 (C-2I), 72.61 – 70.58 (6 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-5), 64.57 (C-1'), 45.59 (C-4'), 35.05 – 34.90 (7 × C-6), 16.07 – 15.90 (7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm; pro C<sub>67</sub>H<sub>97</sub>N<sub>3</sub>O<sub>28</sub>S<sub>7</sub> vypočteno: M<sub>r</sub> 1615,43, ESI MS (záporný mód): m/z 1614 [M – H]<sup>–</sup>, ESI MS (kladný mód): 1638 [M + Na]<sup>+</sup>.

**Per-6-deoxy-per-6-methysulfanyl-2<sup>I</sup>-O-((1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-**

**yl)methyl)-β-cyklodextrin (15)** K látce **3** (40 mg, 0,0298 mmol) byl přidán 1 ekv. CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (7,2 mg, 0,0289 mmol) a 1,5 ekv. 4-methoxybenzylazidu (7,1 mg, 0,0433 mmol).

Reakční směs byla rozpuštěna v 1 ml DMF. Reakce započala přidáním čerstvě připraveného roztoku askorbátu sodného (12 mg, 0,0578 mmol, 0,4 ml vody). Postup stejný jako u látky 12.

Bylo získáno 31 mg látky 14 v 80% výtěžku  $[\alpha]_D^{25} = +134^\circ$  (DMSO); IČ: (DRIFTS, KBr): 3309, 3210, 3007, 2917, 2836, 1604, 1515, 1458, 1422, 1407, 1341, 1317, 1296, 1251, 1159, 1120, 1045, 946, 758, 617, 588 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=8.11 (s, 1H, H-3'), 7.28 - 7.26 (m, 2H, 2 × H-7'), 6.94 - 6.92 (m, 2H, 2 × H-6'), 6.15 - 5.87 (m, 12H, 6 × OH-2, 6 × OH-3), 5.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, 2 × H-4'), 4.90 - 4.86 (m, 8H, 7 × H-1, H-1a'), 4.77 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H-1b'), 4.64 (s, 1H, OH-3<sup>I</sup>), 3.80 - 3.54 (m, 17H, 7 × H-3, 7 × H-5, CH<sub>3</sub>-O), 3.47 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.5 Hz, 1H, H-2<sup>I</sup>), 3.42 - 3.30 (m, 13H, 7 × H-2, 6 × H-4, překryv se signálem vody), 3.20 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.8, *J*<sub>2</sub> = 8.8 Hz, 1H, H-4), 3.15 - 3.08 (m, 7H, 7 × H-6a), 2.77 - 2.63 (m, 7H, 7 × H-6b), 2.10 - 2.07 (m, 21H, 7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ=159.10 (C-8'), 143.76 (C-2'), 129.47 (2 × C-7'), 127.91 (C-5'), 124.15 (C-3'), 114.16 (C-6'), 102.06 - 101.89 (6 × C-1), 100.35 (C-1<sup>I</sup>), 85.84 (C-4), 85.28 - 85.18 (6 × C-4), 79.59 (C-2<sup>I</sup>), 72.64 - 70.69 (6 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-5), 64.71 (C-1'), 55.13 (C-9'), 52.36 (C-4'), 35.08 - 34.97 (7 × C-6), 16.02 - 15.95 (7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm; Pro C<sub>60</sub>H<sub>95</sub>N<sub>3</sub>O<sub>29</sub>S<sub>7</sub> vypočteno: *M*<sub>r</sub> 1545,41 ESI MS (záporný mód): *m/z* 1544,3 [M - H]<sup>-</sup> ESI MS (kladný mód): *m/z* 1570,4 [M + Na]<sup>+</sup>

**Per-6-deoxy-per-6-methysulfanyl-2<sup>I</sup>-O-((1-(4-nitrobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-**

**β-cyklodextrin (16)** K látce **3** (45 mg, 0,0325 mmol) byl přidán 1 ekv. CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (8 mg, 0,0325 mmol) a 1,5 ekv. 4-nitrobenzylazidu (8,7 mg, 0,0488 mmol). Reakční směs byla

rozpuštěna v 2 ml DMF. Reakce započala přidáním čerstvě připraveného roztoku askorbátu sodného (12 mg, 0,0556 mmol, 0,4 ml vody). Reakční čas 18 h. Postup stejný jako u látky 12.

Bylo získáno 50,7 mg látky 14 v 98% výtěžku  $[\alpha]_D^{25} = +56^\circ$  (DMSO) Pozn.: Došlo k precipitaci vzorku během měření; IČ: (DRIFTS, KBr): 3132, 3019, 2914, 1604, 1556, 1527, 1476, 1455, 1404, 1368, 1344, 1317, 1117, 1072, 1045, 1015, 979, 940, 620, 594 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ=8.27 - 8.24 (m, 3H, H-3', 2 × H-7'), 7.51 - 7.49 (m, 2H, 2 × H-6'), 6.20 - 5.78 (m, 14H, 6 × OH-2, 6 × OH-3, 2 × H-4'), 4.96 - 4.88 (m, 8H, 7 × H-1, H-1a'), 4.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-1b'), 4.60 (s, 1H, OH-3<sup>I</sup>), 3.82 - 3.55 (m, 14H, 7 × H-3, 7 × H-5), 3.50 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9.6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 3.4 Hz, 1H, H-2<sup>I</sup>), 3.42 - 3.24 (m, 14H, 7 × H-2, 7 × H-4,



překryv se signálem vody), 3.15 – 3.09 (m, 7H, 7 × H-6a), 2.78 – 2.60 (m, 7H, 7 × H-6b), 2.10 – 2.08 (m, 21H, 7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm; <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ=147.18 (C-8'), 143.91 (C-2'), 143.58 (C-5'), 128.75 (2 × C-6'), 125.06 (C-3'), 123.93 (C-5'), 114.16 (C-7'), 102.11 – 101.87 (6 × C-1), 100.33 (C-1'), 85.80 (C-4), 85.25 – 85.03 (6 × C-4), 79.64 (C-2'), 73.01 – 70.33 (6 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-5), 64.68 (C-1'), 51.87 (C-4'), 35.06 – 35.00 (7 × C-6), 16.00 – 15.93 (7 × S-CH<sub>3</sub>) ppm. Pro C<sub>59</sub>H<sub>92</sub>N<sub>4</sub>O<sub>30</sub>S<sub>7</sub> vypočteno: M<sub>r</sub> 1560,38: ESI MS (záporný mód): m/z 1559,4 [M – H]<sup>–</sup>, ESI MS (kladný mód): m/z 1583 [M + Na]<sup>+</sup>.

## 7 Závěr

Tato diplomová práce se zabývá přípravou nových derivátů CD, které by mohli být využity pro derivatizaci zlaté elektrody QCM, za účelem zvýšení její selektivity vůči analytům.

Byla optimalizována syntéza per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -CD a per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl-2<sup>I</sup>-*O*-propargyl- $\beta$ -CD.

Byla připravena a charakterizována série aromatických azidů s různými substituenty na aromatickém jádře (nebo jejich prekurzorů), které mohou podstoupit CuAAC reakci.

Pomocí CuAAC reakce byl úspěšně derivatizován per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl-2<sup>I</sup>-*O*-propargyl- $\beta$ -CD. Byla připravena a charakterizována řada CD derivátů, jejichž chování bude moci být sledováno pomocí křemenných mikrovah (QCM).

Byla monitorována schopnost per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -CD tvořit samoskladné struktury na povrchu zlaté elektrody QCM. Per-6-deoxy-per-6-methylsulfanyl- $\beta$ -CD se váže na povrch zlaté elektrody avšak kvůli teplotním fluktuacím, nebylo dosaženo rovnováhy a tak se množství navázaného  $\beta$ -CD pohybuje v rozmezí od 10 do 13 [ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ].

## 8 Poděkování

Na závěr bych chtěl poděkovat svému školiteli doc. RNDr. Jindřichu Jindřichovi, CSc. za vedení práce, užitečné rady a hlavně trpělivost jak při přípravě látek, tak při zpracování výsledků. Dále bych rád poděkoval doc. RNDr. Ivanu Jelínkovi, CSc. za jeho pomoc při měření na QCM.

Také bych chtěl poděkovat RNDr. Simoně Hybelbauerové, PhD. za měření a přiřazení NMR spekter, RNDr. Martinu Štíchovi za měření ESI MS, Mgr. Martinu Poprovi za měření IČ spekter a Mgr. Bohuně Šperlichové za měření optických rotací.

Díky také patří všem kolegům z laboratoří 135 a 131, kteří byli vždy ochotni poradit a pomoci při problémech, které nastaly při syntéze.

Rád bych také poděkoval své rodině za podporu při studiu.

## 9 Literatura

- (1) Crini, G. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (21), 10940–10975.
- (2) Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (5), 1743–1754.
- (3) Kayaci, F.; Umu, O. C. O.; Tekinay, T.; Uyar, T. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61* (16), 3901–3908.
- (4) Szente, L.; Szejtli, J. *Trends Food Sci. Technol.* **2004**, *15* (3–4), 137–142.
- (5) Szejtli, J. *Starch - Stärke* **2003**, *55* (5), 191–196.
- (6) Mavridis, I. M.; Yannakopoulou, K. *Int. J. Pharm.* **2015**, *492* (1–2), 275–290.
- (7) Szejtli, J. *Starch - Stärke* **1982**, *34* (11), 379–385.
- (8) Sanemasa, I.; Nishimoto, Y.; Tanaka, A.; Deguchi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59* (7), 2269–2272.
- (9) Szente, L.; Fenyvesi, É.; Szejtli, J. *Environ. Sci. Technol.* **1999**, *33* (24), 4495–4498.
- (10) Akita, T.; Yoshikiyo, K.; Yamamoto, T. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1074*, 43–50.
- (11) Breslow, R. *Science* **1982**, *218* (4572), 532–537.
- (12) Takahashi, K.; Hattori, K. *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, *17* (1), 1–24.
- (13) Popr, M.; Hybelbauerová, S.; Jindřich, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1390–1396.
- (14) Russell C. Petter, J. S. S. *J. Am. Chem. Soc. - J AM CHEM SOC* **1989**, *112* (10).
- (15) Melton, L. D.; Slessor, K. N. *Carbohydr. Res.* **1971**, *18* (1), 29–37.
- (16) Řezanka, M.; Jindřich, J. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346* (15), 2374–2379.
- (17) Tian, S.; Zhu, H.; Forgo, P.; D'Souza, V. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (9), 2624–2630.
- (18) Fujita, K.; Tahara, T.; Imoto, T.; Koga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (8), 2030–2034.
- (19) Jindřich; Tišlerová, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (22), 9054–9055.
- (20) Chmurski, K.; Defaye, J. *Supramol. Chem.* **2000**, *12* (2), 221–224.
- (21) Cui, H.; Chen, L.; Dong, Y.; Zhong, S.; Guo, D.; Zhao, H.; He, Y.; Zou, H.; Li, X.; Yuan, Z. *J. Electroanal. Chem.* **2015**, *742*, 15–22.
- (22) Becker, L. F.; Schwarz, D. H.; Wenz, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2920–2927.
- (23) Popr, M.; Hybelbauerová, S.; Jindřich, J. *Carbohydr. Res.* **2012**, *361*, 148–154.
- (24) Xinxiu Wang, Y. F. *Asian J. Chem.* **2015**, *27* (8), 2951–2954.
- (25) Cui, Y.; Xu, S.; Mao, J. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2015**, 1–5.
- (26) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021.
- (27) Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460* (1), 98–122.

- (28) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1668–1698.
- (29) Tasdelen, M. A. *Polym. Chem.* **2011**, *2* (10), 2133–2145.
- (30) Liu, Y.-L.; Chuo, T.-W. *Polym. Chem.* **2013**, *4* (7), 2194–2205.
- (31) Pramanik, N. B.; Nando, G. B.; Singha, N. K. *Polymer* **2015**, *69*, 349–356.
- (32) Xu, C.; Hu, X.; Wang, J.; Zhang, Y.-M.; Liu, X.-J.; Xie, B.-B.; Yao, C.; Li, Y.; Li, X.-S. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7* (31), 17337–17345.
- (33) Zhang, Q.; Guo, J.; Wang, F.; Crommen, J.; Jiang, Z. *J. Chromatogr. A* **2014**, *1325*, 147–154.
- (34) Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31* (5), 487–531.
- (35) Lehn, J.-M. *Chem. – Eur. J.* **1999**, *5* (9), 2455–2463.
- (36) Polyakov, V. A.; Nelen, M. I.; Nazarpak-Kandlousy, N.; Ryabov, A. D.; Eliseev, A. V. *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, *12* (5), 357–363.
- (37) Rashidian, M.; Song, J. M.; Pricer, R. E.; Distefano, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (20), 8455–8467.
- (38) Ulrich, S.; Boturyn, D.; Marra, A.; Renaudet, O.; Dumy, P. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20* (1), 34–41.
- (39) Huisgen, R.; Knorr, R.; Möbius, L.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98* (12), 4014–4021.
- (40) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 2952–3015.
- (41) Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (46), 15046–15047.
- (42) Turner, R. B.; Jarrett, A. D.; Goebel, P.; Mallon, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (3), 790–792.
- (43) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (46), 15998–15999.
- (44) Mulder, G. E.; Kruijtzer, J. A. W.; Liskamp, R. M. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (80), 10007.
- (45) Assali, M.; Cid, J.-J.; Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Mater.* **2013**, *25* (21), 4250–4261.
- (46) Sumerlin, B. S.; Vogt, A. P. *Macromolecules* **2010**, *43* (1), 1–13.
- (47) Aragão-Leoneti, V.; Campo, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2010**, *66* (49), 9475–9492.
- (48) Krytchankou, I. S.; Koshevoy, I. O.; Gurzhiy, V. V.; Pomogaev, V. A.; Tunik, S. P. *Inorg. Chem.* **2015**.

- (49) Ahlquist, M.; Fokin, V. V. *Organometallics* **2007**, 26 (18), 4389–4391.
- (50) Partyka, D. V.; Gao, L.; Teets, T. S.; Updegraff, J. B.; Deligonul, N.; Gray, T. G. *Organometallics* **2009**, 28 (21), 6171–6182.
- (51) Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (43), 8018–8021.
- (52) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (15), 2210–2215.
- (53) Chen, X.; Zhang, L.; Chen, J.; Gong, H. *Chem. Lett.* **2015**, 44 (2), 129–131.
- (54) Glaser, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1870**, 154 (2), 137–171.
- (55) *Org. Synth.* **1965**, 45, 39.
- (56) Wang, Z. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- (57) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006 (1), 51–68.
- (58) Hong, V.; Steinmetz, N. F.; Manchester, M.; Finn, M. G. *Bioconjug. Chem.* **2010**, 21 (10), 1912–1916.
- (59) Uchida, K.; Kawakishi, S. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50 (10), 2579–2583.
- (60) Fry, S. C. *Biochem. J.* **1998**, 332 (2), 507–515.
- (61) Sauerbrey, G. Z. *Für Phys.* **1959**, 155 (2), 206–222.
- (62) Kaspar, M.; Stadler, H.; Weiß, T.; Ziegler, C. *Fresenius J. Anal. Chem.* **2000**, 366 (6-7), 602–610.
- (63) Rodahl, M.; Höök, F.; Krozer, A.; Brzezinski, P.; Kasemo, B. *Rev. Sci. Instrum.* **1995**, 66 (7), 3924–3930.
- (64) Daikhin, L.; Gileadi, E.; Katz, G.; Tsionsky, V.; Urbakh, M.; Zagidulin, D. *Anal. Chem.* **2002**, 74 (3), 554–561.
- (65) Su, X.; Robelek, R.; Wu, Y.; Wang, G.; Knoll, W. *Anal. Chem.* **2004**, 76 (2), 489–494.
- (66) Diltemiz, S. E.; Ersöz, A.; Hür, D.; Keçili, R.; Say, R. *Mater. Sci. Eng. C* **2013**, 33 (2), 824–830.
- (67) Nishiguchi, A.; Matsusaki, M.; Akashi, M. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2015**.
- (68) Speight, R. E.; Cooper, M. A. *J. Mol. Recognit.* **2012**, 25 (9), 451–473.
- (69) Yoo, H. Y.; Bruckenstein, S. *Anal. Chim. Acta* **2013**, 785, 98–103.
- (70) Sharma, P.; Ghosh, A.; Tudu, B.; Sabhapondit, S.; Baruah, B. D.; Tamuly, P.; Bhattacharyya, N.; Bandyopadhyay, R. *Sens. Actuators B Chem.* **2015**, 219, 146–157.

- (71) Neiryneck, P.; Schimer, J.; Jonkheijm, P.; Milroy, L.-G.; Cigler, P.; Brunsveld, L. *J. Mater. Chem. B* **2014**, 3 (4), 539–545.
- (72) Ulman, A. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (4), 1533–1554.
- (73) Domi, Y.; Ikeura, K.; Okamura, K.; Shimazu, K.; Porter, M. D. *Langmuir* **2011**, 27 (17), 10580–10586.
- (74) ZIMA, Václav. Příprava derivátů  $\beta$ -cyklodextrinu použitelných pro samoskladbu na povrchu zlata. Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta 2013.
- (75) [http://depts.washington.edu/eoopic/linkfiles/Freeze\\_Pump\\_Thaw.pdf](http://depts.washington.edu/eoopic/linkfiles/Freeze_Pump_Thaw.pdf).
- (76) Campbell-Verduyn, L.; Elsinga, P. H.; Mirfeizi, L.; Dierckx, R. A.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6 (19), 3461–3463.
- (77) Gallina, M. E.; Baytekin, B.; Schalley, C.; Ceroni, P. *Chem. – Eur. J.* **2012**, 18 (5), 1528–1535.
- (78) Mallard, I.; Landy, D.; Bouchemal, N.; Fourmentin, S. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346 (1), 35–42.
- (79) Rossy, C.; Majimel, J.; Delapierre, M. T.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 755, 78–85.
- (80) Bai, S.; Li, S.; Xu, J.; Peng, X.; Sai, K.; Chu, W.; Tu, Z.; Zeng, C.; Mach, R. H. *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (10), 4239–4251.
- (81) Keegstra, M. A.; Peters, T. H. A.; Brandsma, L. *Tetrahedron* **1992**, 48 (17), 3633–3652.
- (82) Vilsmeier, A.; Haack, A. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1927**, 60 (1), 119–122.
- (83) Limaye, R. A.; Gaur, P.; Paradkar, M. V.; Natu, A. D. *Synth. Commun.* **2012**, 42 (3), 313–319.
- (84) Foster, B.; Gaillard, B.; Mathur, N.; Pincock, A. L.; Pincock, J. A.; Sehmbe, C. *Can. J. Chem.* **1987**, 65 (7), 1599–1607.